

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-537725

(P2008-537725A)

(43) 公表日 平成20年9月25日 (2008.9.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12 C S P	4 C O 6 3
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A61P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-544898 (P2007-544898)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月6日 (2005.12.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年6月6日 (2007.6.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/056508
 (87) 国際公開番号 W02006/061379
 (87) 国際公開日 平成18年6月15日 (2006.6.15)
 (31) 優先権主張番号 04106394.2
 (32) 優先日 平成16年12月8日 (2004.12.8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 60/634,074
 (32) 優先日 平成16年12月8日 (2004.12.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501439149
 ソルベイ・フーマシユーチカルズ・ペー
 ・ブイ
 オランダ・エヌエルー 1 3 8 1 シービー
 ウェースプ・シージェイバンハウテンラー
 ン 3 6
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉

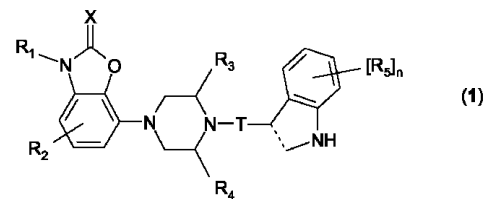
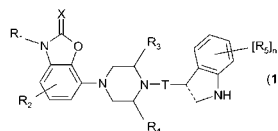
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 部分的ドーパミン-D₂受容体作動性とセロトニン再摂取阻害の組み合わせを示すフェニルピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、下記の二重の作用様式：セロトニン再摂取阻害とドーパミン-D₂受容体に対する部分的作動性を示す新規なフェニルピペラジン誘導体の群に関する。本発明は、また、本明細書に開示する化合物を有益な効果をもたらす薬剤の製造で用いることにも関する。本化合物は一般式 (1) :

【化 1】



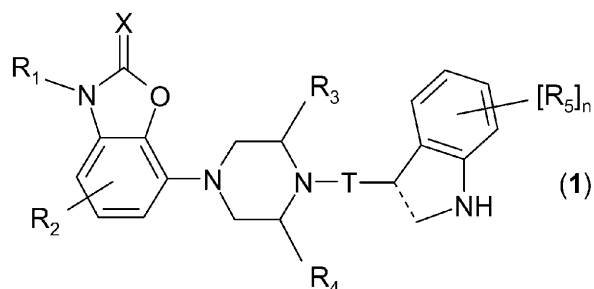
[式中、記号は本明細書に示す意味を有する]
 で表される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1):

【化 1】



10

{ 式中、

X は S または O であり、

R₁ は、H、(C₁-C₆)アルキル、CF₃、CH₂CF₃、OH または O-(C₁-C₆)アルキルであり、R₂ は、H、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲンまたはシアノであり、R₃ は、H または (C₁-C₆)アルキルであり、R₄ は、H、任意にハロゲン原子で置換されていてもよい (C₁-C₆)アルキルであり、

T は、原子数が 2-7 の飽和もしくは不飽和炭素鎖であるが、その中の 1 個の炭素原子が窒素原子 [これは任意に (C₁-C₃)アルキル、CF₃ または CH₂CF₃ 基、酸素原子または硫黄原子で置換されていてもよい] に置き換わっていてもよく、かつこの鎖は任意に (C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ およびニトロから成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

20

点線は、単結合または二重結合のいずれかであり、

R₅ は、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ およびニトロから成る群から選択される置換基であり、

n は、0-4 の値を有するが、但し、

X は O であり、R₁、R₃ および R₄ が水素であり、R₂ が水素またはハロゲンでありそして T と結合している基がインドリル基の時には前記インドリル基がトリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ またはニトロから成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていることを条件とする }

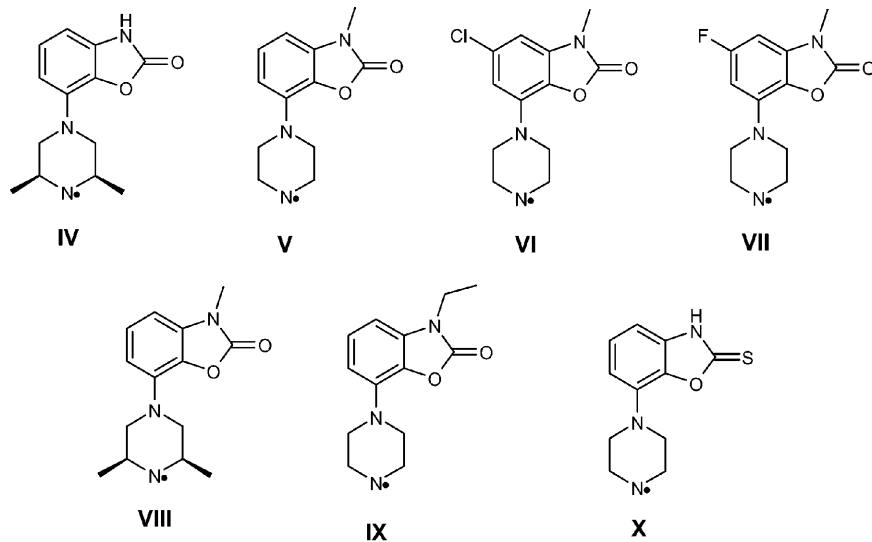
30

で表される化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドばかりでなく前記式 (1) で表される化合物およびこれらの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドの薬理学的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物。

【請求項 2】

式 (1) で表される化合物のフェニルピペラジン部分が:

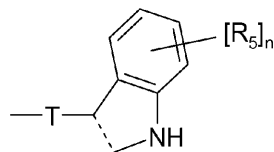
【化 2】



10

から成る群から選択され、そして式 (1) 中の記号：

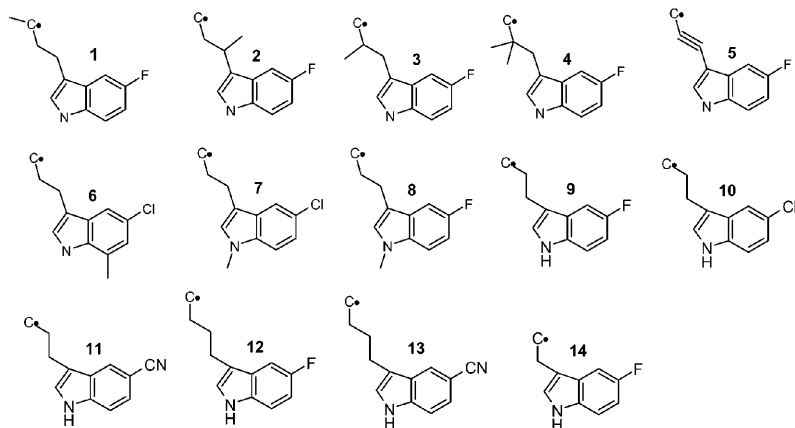
【化 3】



20

で表される分子の 2 番目の部分が：

【化 4】



30

から成る群から選択される請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドばかりでなく前記式 (1) で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドの薬理的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物。

40

【請求項 3】

製薬学的に受け入れられる担体および / または少なくとも 1 種の製薬学的に受け入れられる補助物質に加えて請求項 1 記載の少なくとも 1 種の化合物またはこれの塩を有効成分として薬理的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項 4】

請求項 3 記載の組成物を製造する方法であって、請求項 1 記載の少なくとも 1 種の化合物またはこれの塩を投与に適した形態にすることを特徴とする方法。

【請求項 5】

薬剤として用いるための請求項 1 記載の化合物またはこれの塩。

50

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物の使用であって、CNS 疾患治療用の製薬学的組成物を製造するための使用。

【請求項 7】

前記疾患が攻撃性、不安障害、自閉症、めまい、鬱病、認知または記憶の障害、パーキンソン病、統合失調症および他の精神異常であることを特徴とする請求項 6 記載の使用。

【請求項 8】

前記疾患が鬱病であることを特徴とする請求項 6 記載の使用。

【請求項 9】

前記疾患が統合失調症および他の精神異常であることを特徴とする請求項 6 記載の使用

10

【請求項 10】

前記疾患がパーキンソン病であることを特徴とする請求項 6 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、下記の二重の作用様式：セロトニン再摂取阻害とドーパミン - D_2 受容体に対する部分的作動性を有する新規なフェニルピペラジン誘導体の群に関する。本発明は、また、本明細書に開示する化合物を有益な効果をもたらす薬剤の製造で用いることにも関する。有益な効果を本明細書に開示するか或はそのような有益な効果は本明細書および本技術分野における一般的知識によって本分野の技術者に明らかである。本発明は、また、本発明の化合物をある病気または状態を治療または予防するための薬剤を製造する目的で用いることにも関する。より詳細には、本発明は、本明細書に開示するか或は本明細書および本技術分野における一般的知識によって本分野の技術者に明らかである病気または状態を治療するための新規な使用に関する。本発明の態様では、本明細書に開示する特定の化合物をドーパミン - D_2 受容体およびセロトニン再摂取部位が関与するか或はそのような標的を操作することで治療可能な疾患を治療しようとする時に用いるに有用な薬剤を製造する目的で用いる。

20

【背景技術】

【0002】

ドーパミン - D_2 拮抗薬とセロトニン再摂取阻害薬として二重に作用する化合物は特許文献 1、2 および 3 から公知である。そのような活性の組み合わせは統合失調症および他の精神異常の治療で用いるに有用であり、それを用いるとあらゆる病状（例えば陽性症状および陰性症状）のより完全な治療が可能になる。

30

【特許文献 1】WO 00/023441

【特許文献 2】WO 00/069424

【特許文献 3】WO 01/014330

【発明の開示】

【0003】

本発明の目的は、部分的ドーパミン - D_2 拮抗薬とセロトニン再摂取阻害薬として二重に作用するさらなる化合物を提供することにあった。

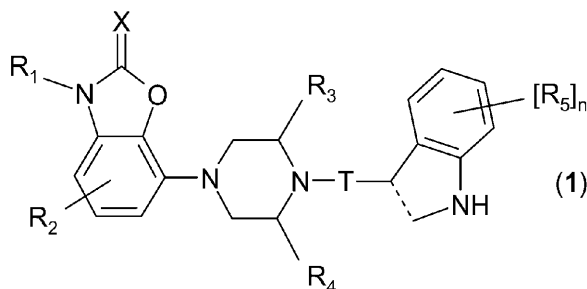
40

【0004】

本発明は、式 (1):

【0005】

【化 1】



【 0 0 0 6 】

10

{ 式中、

X は S または O であり、

R₁ は、H、(C₁-C₆) アルキル、CF₃、CH₂CF₃、OH または O-(C₁-C₆) アルキル であり、R₂ は、H、(C₁-C₆) アルキル、ハロゲン または シアノ であり、R₃ は、H または (C₁-C₆) アルキル であり、R₄ は、H、任意にハロゲン原子で置換されていてもよい (C₁-C₆) アルキル であり、

T は、原子数が 2-7 の飽和もしくは不飽和炭素鎖であるが、その中の 1 個の炭素原子が窒素原子 [これは任意に (C₁-C₃) アルキル、CF₃ または CH₂CF₃ 基、酸素原子または硫黄原子で置換されていてもよい] に置き換わっていてもよく、かつこの鎖は任意に (C₁-C₃) アルキル、(C₁-C₃) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ およびニトロから成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

20

点線は、単結合または二重結合のいずれかであり、

R₅ は、(C₁-C₃) アルキル、(C₁-C₃) アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ およびニトロから成る群から選択される置換基であり、

n は、0-4 の値を有するが、但し、

X は O であり、R₁、R₃ および R₄ が水素であり、R₂ が水素またはハロゲンでありそして T と結合している基がインドリル基の時には前記インドリル基がトリフルオロメチル、OCF₃、SCF₃、OCHF₂ またはニトロから成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていることを条件とする }

で表される新規な化合物、およびこれらの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドばかりでなく前記式 (1) で表される化合物およびこれらの互変異性体、立体異性体および N - オキサイドの薬理的に受け入れられる塩、水和物および溶媒和物の群に関する。

30

【 0 0 0 7 】

置換基の説明において、省略形「アルキル (C₁₋₃)」は「メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル」を意味する。

【 0 0 0 8 】

この上に記述した化合物のプロドラッグは本発明の範囲内である。プロドラッグは、本質的に不活性ではあるが 1 種以上の有効な代謝産物に変化する治療薬である。プロドラッグは、親薬剤分子の有効性にとってある種のバリエーションに打ち勝つ目的で用いる薬剤分子の生物学的に可逆性の誘導体である。そのようなバリエーションには、これらに限定するものでないが、溶解性、透過性、安定性、全身前 (presystemic) の代謝および標的限界が含まれる (Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, 編者: F. D. King, 215 頁; J. Stella, "Prodrugs as therapeutics", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P. Ettmayer 他, "Lessons learned from marketed and investigational Prodrugs", J. Med. Chem., 47, 2393-2404, 2004)。プロドラッグ、即ちいずれかの公知経路で人に投与された時に代謝を受けて式 (1) で表される化合物になる化合物は本発明に属する。特に、本発明は、第一もしくは第二アミノもしくはヒドロキシ基を有する化合物に関する。そのような化合物を有機酸と反応させることで、投与後に容易に除去される追加的基、例えばこれらに限定するものでないが、アミジン、エナミン、マンニヒ塩基、ヒドロキシル-メチレン誘導体、O-(アシルオキシ-メチレンカルバメート) 誘導体、カルバメー

40

50

ト、エステル、アミドまたはエナミノンなどが存在する式(1)で表される化合物を生じさせる。

【0009】

この上に記述した化合物のN-オキサイドも本発明の範囲内である。第三アミンによってN-オキサイド代謝産物がもたらされるか或はもたらされない可能性がある。N-オキサイド化が起こる度合は痕跡量からほぼ定量的変換に及んで多様である。N-オキサイドが示す活性は相当する第三アミンのそれより高いか或は低い可能性がある。N-オキサイドは化学的手段で容易に還元を受けて相当する第三アミンになるが、これがヒトの体内で起こる度合は多様である。ある種のN-オキサイドはほぼ定量的に還元変換を受けて相当する第三アミンになるが、他のケースにおける変換度は単に痕跡程度の反応であるか或は

10

全く反応が起こらないことさえある(M.H. Bickel: "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", Pharmacological Reviews, 21(4), 325 - 355, 1969).
本発明に従う化合物はドーパミンD₂受容体とセロトニン再摂取部位の両方に高い親和性を示すことを見いだした。本化合物はドーパミンD₂受容体の所にいろいろな作動度合で活性を示す。本化合物は全部がセロトニン再摂取阻害薬として活性を示す、と言うのは、それらはマウスに5-HTPで誘発させた挙動を増強するからである(B.L. Jacobs., 'An animal behaviour model for studying central serotonergic synapses', Life Sci., 1976, 19(6), 777-785)。

【0010】

全ドーパミン-D₂受容体作動薬もしくは拮抗薬の使用とは対照的に、部分的ドーパミン-D₂受容体作動薬を用いると、患者の内因性状態を瞬時から瞬時を基に自己調節する動的医療がもたらされる。従って、それはドーパミン系の所望の柔軟なモジュレーションをもたらしかついろいろな副作用[全ドーパミン-D₂受容体作動薬、例えばプロモクリプチンなどを用いた治療で引き起こされる副作用(幻覚、吐き気、嘔吐、運動障害、起立性低血圧症、ソムノレセンス(somnolence))または全ドーパミン-D₂受容体拮抗薬、例えばハロペリドールなどで引き起こされる副作用(感情の鈍化、不快、遅発性ジスキネジー)]をもたらさない。全作動薬および拮抗薬はそのようないろいろな副作用を示すことから、鬱病および不安障害の治療における使用は非常に限られた度合のみであることを確認した。部分的ドーパミン-D₂受容体作動薬は柔軟なモジュレーションを示しかつ副作用のプロファイルが好ましいばかりでなくまた関連した動物モデルで顕著な抗不安プロファイルも示す(Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132)。

20

30

【0011】

本発明に従う部分的ドーパミン-D₂受容体作動薬は、濃度反応範囲で試験した時にcAMP細胞が基になった機能的検定(以下に記述する如き)で活性化を達成する化合物である。部分的ドーパミンD₂受容体作動薬は、ドーパミンの内因性シナプストーンが低い場合にか或は全ドーパミン-D₂受容体拮抗薬が存在する時に作動薬として働き、そしてドーパミンの内因性シナプストーンが高い場合にか或は全ドーパミン-D₂受容体作動薬が存在する時に拮抗薬として働く。部分的ドーパミンD₂受容体作動薬は、全作動薬と同様に、一般に、感作系の中で活性を示す。それらは、片側性6-ヒドロキシ-ドーパミン(6-OHDA)病変を伴うラットにおいて、黒質緻密部に反対側回転を誘発する。MPTPで処置しておいた普通のマーモセットにおいて、それらは運動症状の効力のある長期の逆転をもたらす(Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132)。しかしながら、部分的ドーパミンD₂作動薬は、全作動薬とは対照的に、非感作系で示す活性は実質的に低く、それらはラットにレセルピンで誘発させた低移動運動をほとんど逆転させない。

40

【0012】

過剰ドーパミン作動系に関係したCNS疾患の治療では、固有の機能的活性が低い部分的ドーパミンD₂受容体作動活性とセロトニン再摂取阻害活性を組み合わせる製薬学的製剤を推奨する。ドーパミン欠乏を伴う疾患の場合には、固有の機能的活性が高い部分的ドーパミンD₂受容体作動活性とセロトニン再摂取活性を組み合わせる本発明に従う製薬学的製剤がかなり有利である。

50

【0013】

ドーパミン神経伝達が大きく変動することを特徴とする疾患、例えば双極性鬱病および依存症などは、特に、部分的ドーパミンD₂受容体作動薬を製薬学的製剤にいてドーパミン系を柔軟に調整することで恩恵を受け得るであろう。そのような“ドーパミン作動性神経伝達の安定化”活性をセロトニン再摂取阻害活性と組み合わせることによって抗鬱および抗不安効力が向上する。本化合物はドーパミン作動およびセロトニン作動系の障害によって引き起こされる中枢神経系の疾患または病気、例えば攻撃性、不安障害、自閉症、めまい、鬱病、認知または記憶の障害、パーキンソン病、特に統合失調症および他の精神異常などの治療で使用可能である。

【0014】

製薬学的に受け入れられる塩は、本技術分野で良く知られている標準的手順、例えば本発明の化合物と適切な酸、例えば無機酸、例えば塩酸など、または有機酸を混合する手順などを用いて得ることができる。

【0015】

製薬学的製剤

本発明の化合物を補助物質、例えば液状もしくは固体状担体材料などを用いて通常方法で投与に適した形態にすることができる。本発明の製薬学的組成物は経腸、経口、非経口（筋肉内または静脈内）、直腸または局所（局部）投与可能である。それらは溶液、粉末、錠剤、カプセル（マイクロカプセルを包含）、軟膏（クリームまたはゲル）または座薬の形態で投与である。そのような製剤に適した賦形剤は、製薬学的に通常の液状もしくは固体状充填材および増量剤、溶媒、乳化剤、滑剤、風味剤、着色剤および/または緩衝物質である。挙げることができる頻りに用いられる補助物質は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖、タルク、乳蛋白、ゼラチン、澱粉、セルロースおよびこれの誘導体、動物油および植物油、例えば魚の肝油、ヒマワリ、落花生またはゴマ油など、ポリエチレングリコールおよび溶媒、例えば無菌水および一価もしくは多価アルコール、例えばグリセロールなどである。

【0016】

本発明の化合物を一般的には製薬学的組成物として投与するが、そのような組成物は、本化合物、より詳細には本明細書に開示する具体的な化合物が存在することから本発明の重要かつ新規な態様である。使用可能な製薬学的組成物の種類には、これらに限定するものでないが、錠剤、チュアブル錠、カプセル、溶液、非経口溶液、座薬、懸濁液、および本明細書に開示するか或は本明細書および本技術分野の一般的知識によって本分野の技術者に明らかな他の種類が含まれる。本発明の態様では、本発明の製薬学的組成物に含める材料の中の1種以上を充填しておいた容器を1個以上含んで成る製薬学的パックまたはキットを提供する。そのような容器1個または2個以上と一緒に、いろいろな資料、例えば使用説明書などまたは薬剤製品の製造、使用または販売を規制する政府機関が規定する形態の注意書き（この注意書きにはヒトまたは獣医学的投与に関する製造、使用または販売などに関係した機関による認可が示されている）を伴わせてもよい。

【0017】

薬理学的方法

ドーパミン-D₂受容体へのインビトロ親和性

本化合物がドーパミン-D₂受容体に対して示す親和性の測定をI. Creese, R. Schneider およびS.H. Snyder: “[³H]-Spiroperidol labels dopamine receptors in rat pituitary and brain”, Eur.J.Pharmacol., 46, 377 - 381, 1977に記述されている受容体結合検定を用いて実施した。

【0018】

セロトニン再摂取部位へのインビトロ親和性

本化合物がセロトニン再摂取部位に対して示す親和性の測定をE. Habert 他,: “Characterisation of [³H]-paroxetine binding to rat cortical membranes”, Eur.J.Pharmacol., 118, 107-114, 1985に記述されている受容体結合検定を用いて実施した。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

ホルスコリン誘発 [^3H]-cAMP 蓄積の抑制

本発明の化合物がドーパミン- D_2 受容体の所でインビトロ機能的活性 [固有活性 () を包含] を示すか否かをそれらがホルスコリン誘発 [^3H]-cAMP蓄積を抑制する能力を有するか否かで測定した。

【 0 0 2 0 】

ヒトドーパミン $\text{D}_{2,L}$ 受容体が線維芽細胞系のCHO-K1細胞にクローン化されており、それをDr. Grandy, Vollum Institute (ポートランド, オレゴン州, 米国) から入手した。CHO細胞をDulbeccoの修飾イーグル培地(DMEM)である培養培地 (熱で不活化したウシ胎仔血清を10%、グルタミンを2 mM、ピルビン酸塩を1 mM、ペニシリンを5000単位 / ml、ストレプトマイシンを5000 $\mu\text{g} / \text{ml}$ およびG - 418を200 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 補充しておいた) に入れて37 で93% 空気/7% CO_2 中で増殖させた。試験化合物を用いたインキュベーションでは、24穴プレートの中で増殖させた密集培養物を用いた。各条件または物質に試験を常規通り四重に受けさせた。細胞を0.5 mlの培地 / 穴に入れて、それに1 mCiの [^3H]-アデニンを充填した。2時間後に培養物をホスホジエステラーゼ阻害剤であるイソブチルメチルキサンチン(IBMX)が1 mM入っている0.5 mlのPBSで洗浄した後、1 mMのIBMXとホルスコリンが入っている0.5 mlのPBSと一緒に試験化合物の有り無しで20分間インキュベートした。吸引後に5% (重量 / 体積) のトリクロロ酢酸を1 ml用いて反応を停止させた。細胞抽出液に入っている生じた [^3H]-ATPおよび [^3H]-cAMPをSolomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly selective adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 58:541-548およびWeiss S, Sebben M, Bockaert JJ, 1985, Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 45:869-874に記述されているようにして検定した。0.8 mlの抽出液をDowex (50WX-4 200-400 メッシュ) および酸化アルミニウムカラムの上に置き、水そして0.1Mのイミダゾール(pH=7.5)で溶離させた。溶離液を7 mlのInsta-gelと混合した後、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能の計数を実施した。 [^3H]-ATPから [^3H]-cAMPへの変換をcAMPとATPの両方の画分に入っている一緒にした放射能と比較した時のcAMPの画分に入っている放射能の比率 (パーセントで表す) として表し、そして自然発生的活性を補正する目的で基本的活性を差し引いた。

【 0 0 2 1 】

試験化合物をこれが100% DMSOに入っている10 mMの原液として得た後、PBS/IBMXで希釈して最終濃度にした。典型的には、化合物を 10^{-10}M から 10^{-5}M の範囲の濃度で用いた。四重のデータのカウンタ数から平均値を特定の二次メッセンジャー蓄積に対する薬剤で誘発された受容体媒介効果の推定値として取り、それを対照値 (ホルスコリン刺激cAMP蓄積から基本的活性を差し引いた値) に対するパーセントとして表した。非線形カーブフィッティングプログラムINPLOTまたはExcel-add-in XL-Fitを用いて、平均値を薬剤濃度 (モル規定で表す) と対比させてプロットし、そしてS字形曲線 (4パラメーターロジスティック曲線) を構築した。ホルスコリンで誘発させた最大刺激変換率を最高値として採用し、そして最大阻害 (通常は 10^{-6}M または 10^{-5}M の薬剤濃度の時) を最低値として採用し、そしてこれらの値をフィッティング過程中固定した。このように、当該化合物が得られるホルスコリン誘発cAMP蓄積の最大阻害の50%を引き起こす時の濃度 (EC_{50}) の平均 (数回行った実験の) を取り、それを平均 $\text{pEC}_{50} \pm \text{SEM}$ として表す。拮抗薬が示す効力を細胞を固定した濃度の作動薬および指定した濃度の拮抗薬と一緒にインキュベートすることで評価する。カーブフィッティング手順は EC_{50} 値の推定で用いたそれと同じである。このように、 IC_{50} 値、即ち、本化合物が達成し得る最大拮抗作用の50%を達成し得る濃度。Cheng-Prussoff式を用い、 IC_{50} 値を作動薬濃度および同じ実験で得た EC_{50} 値に関して補正することで、その補正を実施する。従って、 $K_b = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{作動薬}] / \text{EC}_{50})$ (作動薬)。相当する pA_2 値は $-\log (K_b)$ である。濃度反応カーブフィッティングによって、 pEC_{50} 値および達成可能な最大効果 [固有の活性または効力 ()] の推定値を得ることができる。全受容体作動薬は $= 1$ であり、全受容体拮抗薬は $= 0$ であり、そして部分的受容体

作動薬が示す固有活性は中間的である。

【 0 0 2 2 】

用量

本発明の化合物がドーパミン- D_2 受容体およびセロトニン再摂取部位に対して示す親和性をこの上に記述したようにして測定した。式 (1) で表される所定化合物に関して測定した結合親和性を基にして理論的に最も低い有効量を推定することができる。当該化合物の濃度が測定 K_i -値に等しい濃度から 2 倍の濃度の時、恐らくは、その化合物は当該受容体の 1 0 0 % を占めるであろう。化合物の濃度を前記濃度から患者 1 k g 当たり m g に変えると、生物学的利用能が理想的であると仮定して、理論的に最も低い有効量がもたらされる。薬物動態、薬力学および他の考慮によって実際に投与する量をより高い値または低い値に変えることも可能である。好都合に投与する用量は患者の体重 1 k g 当たり 0.001 - 1000 mg、好適には 0.1-100 mg である。

10

【 0 0 2 3 】

治療

本明細書で用いる如き用語「治療」は、哺乳動物、好適にはヒトの状態または病気の治療のいずれかを指し、それには、(1) 病気にかかり易いがまだ病気であると診断されてはいない被験体が病気または状態にならないようにすること、(2) 病気または状態を抑制、即ちその発症を阻止すること、(3) 病気または状態を軽減、即ち状態の退行を引き起こすこと、または(4) 病気によって引き起こされる状態を軽減、即ち病気の症状を阻止することが含まれる。

20

【 0 0 2 4 】

ここに、式 (1) で表される化合物の調製を以下の実施例により詳細に記述する。

【 0 0 2 5 】

[実施例]

異なる 3 種類の化学的方法 A、B および C を用いて式 (1) で表される化合物が有するフェニルピペラジン部分、即ち「アミン」I-H から X-H の N-H 部分の H 原子を Q に置き換えることで、最終的に表 1 (以下を参照) に挙げる本発明の化合物を生じさせることができる。

【 0 0 2 6 】

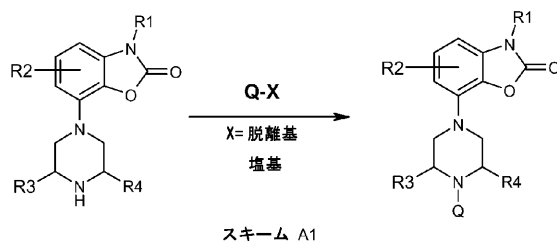
方法 A :

当該化合物の調製を下記のスキーム A1 に示す合成で実施した: アミンと Q-X (X = 脱離基、例えば Cl, Br, I など) を例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルなど中で塩基として働く $\text{Et}(\text{i-Pr})_2\text{N}$ を用いて反応させたが、ある場合には、KI (または NaI) を添加した。 Et_3N を $\text{Et}(\text{i-Pr})_2\text{N}$ の代わりに用いることも可能である。

30

【 0 0 2 7 】

【 化 2 】

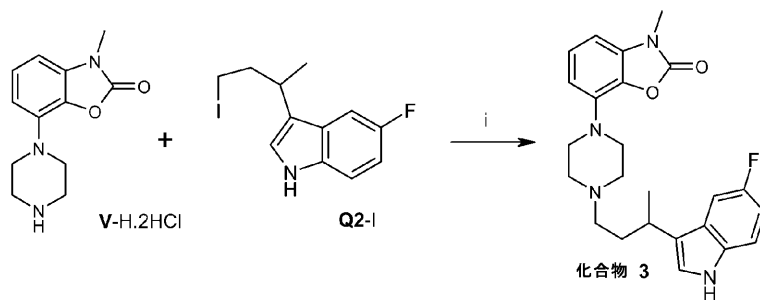


40

【 実施例 1 】

【 0 0 2 8 】

【化 3】



10

【0029】

スキーム A2, 段階 i:

0.6 g (1.96 ミリモル)の二塩酸ピペラジンV-H.2HClと0.62 g (1.96 ミリモル)のヨウ化物Q2-Iと0.6 g (4 ミリモル)のNaIと1.5 ml (8.6 ミリモル)のDIPEAを100 mlのアセトニトリルに入れることで生じさせた混合物を20時間還流させた。濃縮を真空下で実施した後、その残留物をCH₂Cl₂で取り上げて、その後者の画分を水で洗浄した。有機画分を乾燥(Na₂SO₄)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 溶離剤: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/0/37.5/2.5)にかけることで高純度の遊離塩基3を得た。後者をHCl塩に変化させる(1当量の1.0 N AcCl/MeOHを用いた処理で)ことで融点が100-140 (分解)の化合物3.HClを得た。

20

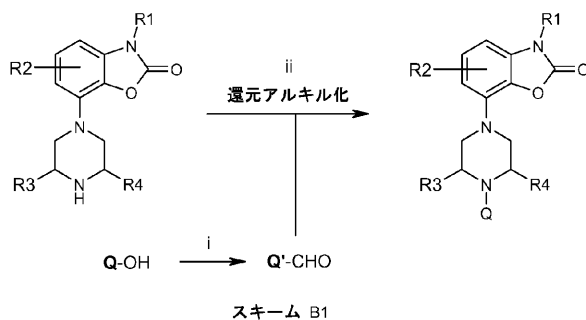
【0030】

方法 B:

表1(以下を参照)に示す化合物の調製を下記のスキーム B1に示す合成で実施した:アミンに還元アルキル化によるアルキル化を受けさせた。Q-OHに酸化を受けさせることで相当するアルデヒドQ'-CHOを生じさせた後、還元アルキル化を実施した。THFおよびDCEがこの種類の反応で用いるに適した溶媒である。

【0031】

【化 4】

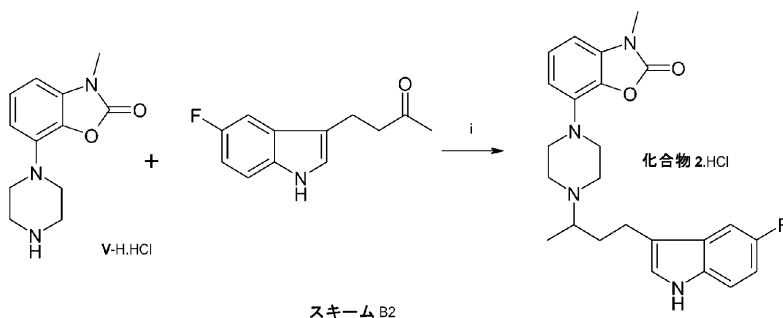


30

【実施例 2】

【0032】

【化 5】



50

【 0 0 3 3 】

スキーム B2, 段階 i:

V-H.HCl (0.68 g, 2.53 ミリモル)とケトン (0.47 g, 2.3 ミリモル)を15 mlのTHFに入れることで生じさせた懸濁液を窒素雰囲気下で撹拌しながら撹拌下でトリエチルアミン(0.27 g, 0.37 ml, 2.66 ミリモル), NaBH(OAc)₃(0.76 g, 3.6 ミリモル)およびAcOH (0.26 g, 0.26 ml, 4.6 ミリモル)を加えた。その懸濁液を室温で110時間撹拌した。その反応混合物を5%のNaHCO₃-溶液の中に注ぎ込んだ後、その結果として得た混合物にEtOAcを用いた抽出を3回受けさせた。その有機画分を一緒にして食塩水で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 溶離剤 DCM/MeOH 97/3)にかけることで発泡体を0.33 g得て、それをEtOAcに溶解させそしてEtOH中1.0 N HClを0.85 ml用いて処理することでまだ高純度ではない2.HClを0.34 g得た。それを30 mlの熱 Et₂O/EtOAc (2/1)から再結晶化させることで高純度の化合物2.HClを白色固体として0.21 g得た。融点207-9。

10

【 0 0 3 4 】

方法 C:

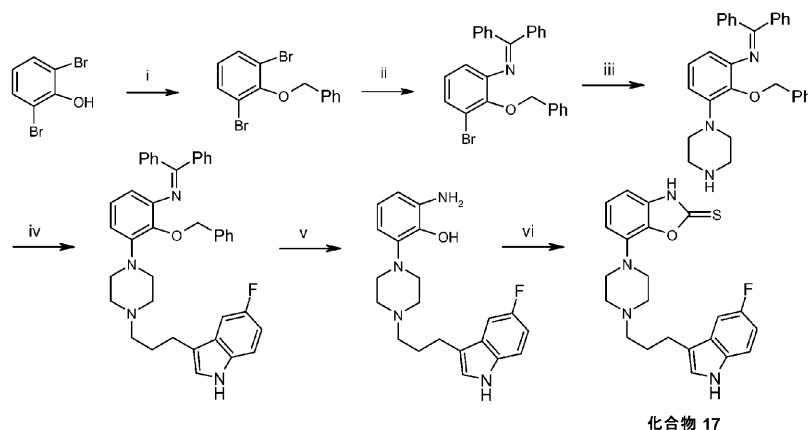
この方法は化合物17のみに向けたものである。

【 実施例 3 】

【 0 0 3 5 】

【 化 6 】

20



スキーム C1

30

【 0 0 3 6 】

スキーム C1, 段階 i:

この段階をスキーム IVに示した段階 iと同様に実施した。

【 0 0 3 7 】

スキーム C1, 段階 ii:

この段階をベンゾフェノンイミンをアミンとして用いてスキーム IVに示した段階 iiと同様に実施した。処理後の残留物を下記で注意深く処理すべきである: クロマトグラフィーによる精製をAl₂O₃ (中性, 活性IV, Aldrich), 溶離剤: DCM/石油エーテル1/4を用いて実施することで、保護されたアニリン誘導体を黄色の油として76%の収率で得たが、これは放置すると固化する。

40

【 0 0 3 8 】

スキーム C1, 段階 iii:

この段階をピペラジンをアミンとして用いてスキーム IVに示した段階 iiと同様に実施した。

【 0 0 3 9 】

処理後の残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃(中性, 活性 IV, Aldrich) 溶離剤: DMA 0.125)で精製することで最終的に高純度ではない褐色の油を得た。2番

50

目のフラッシュカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 (中性, 活性 IV, Aldrich) 溶離剤: DMA 0.25 DMA 0.50でフェニルピペラジン誘導体が入っている褐色 - 黄色がかった油を65%の収率で得た。

【0040】

スキーム C1, 段階 iv:

4.47 g (10 ミリモル)のフェニルピペラジン誘導体 (段階 iiiで得た)と3.25 gのヨウ化物Q9-Iと1.94 g (15 ミリモル)のDIPEAを175 ml のアセトニトリルに入れた後、その混合物を18時間還流させた。その反応混合物を室温に冷却した後、真空下で濃縮し、その後、その残留物を水とDCMで取り上げた。その水画分にDCMを用いた抽出を受けさせた。その有機画分を集めて水そして食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を蒸発で除去した後、その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 (中性, 活性 IV, Aldrich) 溶離剤: DMA 0.187)で精製することでアルキル化フェニルピペラジンが入っている褐黄色発泡体を5.0 g (80%)得た。

10

【0041】

スキーム C1, 段階 v:

3.15 g (5.05 ミリモル)のアルキル化フェニルピペラジン(段階 ivで得た)を100 mlのメタノールに溶解させ、その後者の溶液に6.37 g (100 ミリモル)の蟻酸アンモニウムおよび少量の10 % Pd-Cを加えた。その反応混合物を20 時間還流させ、その混合物を冷却した後、濾過し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をメタノールで取り上げた後、その後者の溶液をSCX (イオン交換)カラム(2x 70 グラムのカラム)の中に通した。次に、1Mの NH_3/MeOH を用いて溶離させることで所望の生成物を遊離させた。生成物が入っている画分に濃縮を受けさせることで暗赤色のガラス状化合物 (相当するアミノフェノールが入っている)を0.82 g (44%)得て、それを段階 viで直接用いた。

20

【0042】

スキーム C1, 段階 vi:

0.82 g (2.22 ミリモル)のアミノフェノール(段階 vで得た)と0.595 g (3.33 ミリモル)のチオカルボニルジイミダゾールを25 mlの無水THFに溶解させた後、その混合物を4 時間還流させた。その反応混合物を冷却した後、真空下で濃縮し、そしてその残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離剤: DMA 0.50)で精製することで固体を1.27 g得て、それをアセトニトリルから再結晶化させることで化合物 17を0.51 g得た。融点: 238-240 (分解)。

30

【0043】

表 1: 本発明の化合物の例

式(1)で表される化合物が有するフェニルピペラジン部分 (本明細書では 'アミン' と呼ぶ) および基 'Q' の構造を以下に示す。縦列 '方法' に一般的方法 (A、BまたはC)を示し、方法 Aの場合には、次の縦列に脱離基を示す。

【0044】

【表 1】

化合物	アミン	基 Q	方法	L-基	塩	溶融範囲 °C
1	IV	9	A	I	HCl	270-5
2	V	1	B		HCl	207-209
3	V	2	A	I	HCl	100-140d
4	V	3	A	I	遊離塩基	166-168
5	V	5	A	Br	遊離塩基	167-169
6	V	6	A	I	遊離塩基	159-162
7	V	7	A	I	遊離塩基	140-142
8	V	8	A	I	HCl	>225 d
9	V	9	A	I	遊離塩基	135-137
10	V	11	A	I	遊離塩基	151-152
11	V	12	A	I	HCl	254-256
12	V	13	A	I	HCl	213-215
13	V	14	A	I	遊離塩基	198-200
14	VI	8	A	I	遊離塩基	149-50
15	VII	9	A	I	HCl	246-9
16	IX	9	A	I	HCl	100-140
17	X	9	C		遊離塩基	238-240d

10

20

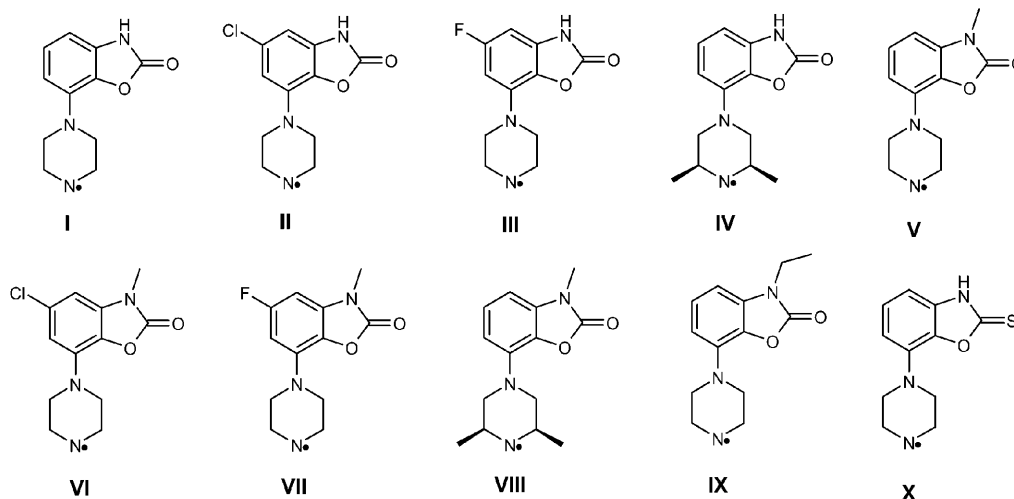
30

【0045】

これらの方法で用いる式(1)で表される化合物が有するフェニルピペラジン部分をI-HからIX-Hとして示し、ここで、N-原子上の点は基Qとの結合点である：

【0046】

【化7】



10

【0047】

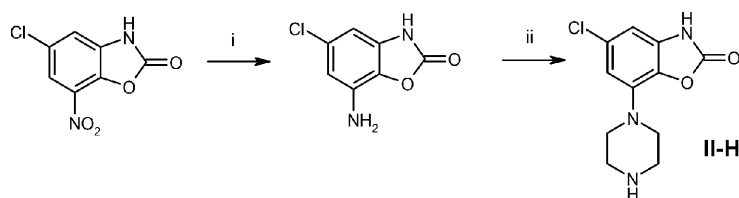
ピペラジン I-H, III-HおよびV-Hの合成はW097/36893に記述されている。

アミン II-Hの合成：

【0048】

【化8】

20



スキーム II

【0049】

出発材料の合成は記述されている(特許DE487014)。

【0050】

30

スキーム II, 段階 i:

30 g ((0.14 モル)の出発材料を600 mlのMeOHに入れて懸濁させた。次に、少量のラネーニッケルを加えた後、水添を開始させた(大気圧, 室温)。24 時間で7.2 リットルの水素が吸収された(理論量は9.4リットル)。その反応混合物に150 mlのTHFを加えた後、更に少量のラネーニッケルを加えた。1 時間後に反応混合物をハイフロ(h y f l o)の上に置いて濾過した後、その残留物をTHFで洗浄した。その濾液を真空下で濃縮することで相当するアニリンを25.2 g (98%)得た。

【0051】

スキーム II, 段階 ii:

24.2 g (131.2 ミリモル)のアニリン(この上に示した段階で得た)と25.8 g (144.3 ミリモル)のビス(2-クロロエチル)アミンを675 mlのクロロベンゼンに入れて懸濁させた。攪拌を行いながら、Dean-Stark装置を用いて溶媒を25 ml留出させた。そのDean-Stark装置を取り外した後、その反応物を48 時間還流させた。その反応混合物を室温にした時点で、その混合物に傾斜法を受けさせ、その残留物をEt₂Oで2回洗浄した。次に、400 mlのMeOHを加えた後、その混合物を残留物がほとんど全部溶解するまで温めた。次に、200 mlのシリカを加えた後、その全体を真空下で濃縮した。次に、その残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラムの上に置いて、DMA 0.75を溶離剤として用いた。溶媒を除去することで残留物を単離し、それを約100 mlのアセトニトリルに入れて懸濁させた後、4時間攪拌した。濾過そして乾燥を実施することで所望のピペラジン II-Hを遊離塩基として17 g得た。

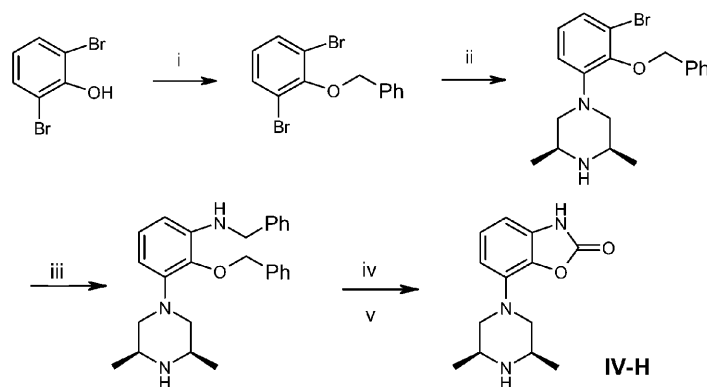
50

【 0 0 5 2 】

アミン IV-Hの合成:

【 0 0 5 3 】

【 化 9 】



スキーム IV

10

【 0 0 5 4 】

この実験で用いるトルエンに脱気を使用に先立って3時間受けさせておいた。1.48 g (1.61 ミリモル)のPd₂(dba)₃および3.02 g (4.85 ミリモル)のBINAPを400 mlのトルエンに入れた後、その混合物を攪拌しながら105 に0.5時間加熱し、その後、その混合物を室温にした。その後、それを反応混合物:27に加えた。

20

【 0 0 5 5 】

スキーム IV, 段階 i:

20.5 g (81.3 ミリモル)のジブロモフェノールと20 gの炭酸カリウムを400 mlのアセトンに入れて懸濁させた後、15.7 mlの臭化ベンジルを加えた。その反応混合物を24時間還流させた。その混合物を室温に到達させた後、それを真空下で濃縮した。その後、水そしてCH₂Cl₂を加えた。その有機層に濾過を撥水フィルターを用いて受けさせ、その無水の濾液を真空下で濃縮した後、それを200 mlのアセトニトリルに再溶解させた。その後、15 mlのピペリジンを加えた後、温度を1時間かけて60 にまで上昇させた。その反応混合物を真空下で濃縮した後、CH₂Cl₂を加えた。その後者を1NのHCl (3x), 水, 2N NaOHそして再び水で洗浄した。その有機層に濾過を撥水フィルターを用いて受けさせ、その無水の濾液を真空下で濃縮することで相当するベンジル化フェノールを27.6 g (99%)得た。

30

【 0 0 5 6 】

スキーム IV, 段階 ii:

6 g (80.7 ミリモル)の前記ベンジル化化合物 (段階 i)を50 mlのトルエンと9.2 g (80.7 ミリモル)の(, ')-ジメチルピペラジンと10.08 g (104.9 ミリモル)のナトリウム t - ブトキシドに溶解させた。その結果として得た混合物を105 に20時間加熱した後、室温に到達させた。その混合物をCH₂Cl₂で希釈した後、ハイフロの上に置いて濾過し、そして真空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム (SiO₂)の上に置いてDMA 0.125を用いた。生成物含有画分を一緒にして真空下で濃縮することでほとんど高純度のフェニルピペラジンを7.7 g (26%)得た。

40

【 0 0 5 7 】

スキーム IV, 段階 iii:

この段階をこの上に示した段階 ii (スキーム IV)に記述した手順と同様に実施した。この場合には、ベンジルアミンをBuchwald 反応で用いた。収率: 88%。

【 0 0 5 8 】

スキーム IV, 段階 iv:

7 ml (98 ミリモル)の塩化アセチルを70 mlの冷無水エタノールに滴下した後、攪拌を15分間継続した。後者の溶液を11.5 g (28.7 ミリモル)のジベンジル生成物 (段階iiiで得た)を250 mlのメタノールに入れることで生じさせた溶液に加えた。その後、1.5 gのPd/

50

C (10%)を加えた後の反応混合物に水添を24 時間受けさせた。その混合物をハイフロの上に置いて濾過した後、その濾液を真空下で濃縮した。アミノフェノールHCl塩が入っている残留物を段階vで直接用いた。

【0059】

スキーム IV, 段階 v:

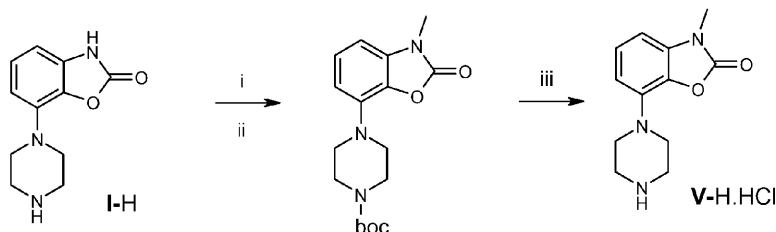
段階ivで得た残留物(28.7 ミリモル)、52 mlのDIPEA (298 ミリモル)および20.9 g (129 ミリモル)のCDIを750 mlのTHFに加えた後、その混合物を窒素雰囲気下で20時間還流させた。その混合物を室温に冷却した後、真空下で濃縮することで残存CH₂Cl₂を得、5%のNaHCO₃を加え、その全体を1 時間撹拌した。CH₂Cl₂ (3x)を用いた抽出を実施し、その水画分に濃縮そして再び抽出(CH₂Cl₂, 3x)を受けさせた。その有機画分を一緒にして真空下で濃縮したが、その残留物はイミダゾールをかなりの量で含有していた。その全体を120 mlのアセトニトリルに溶解させた後、その溶液を室温に到達させた。生じた沈澱物を濾過することでほとんど高純度のピペラジンIVを得た。

10

アミン V-Hの合成:

【0060】

【化10】



20

スキーム V

【0061】

スキーム V, 段階 i, iiおよび iii:

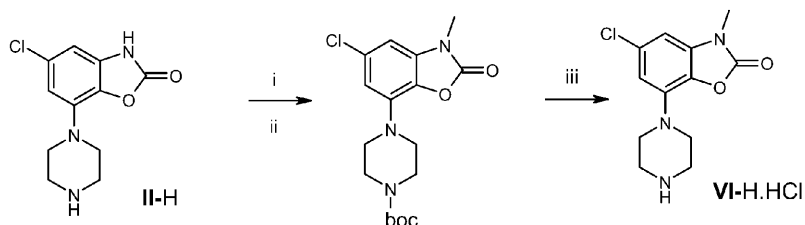
V-Hの合成はW097/36893に記述されている。段階i, iiおよびiiiをスキームVIに示した段階 i, iiおよびiiiと同様に実施した。

アミン VI-Hの合成:

30

【0062】

【化11】



スキーム VI

40

【0063】

スキーム VI, 段階 i:

撹拌を行いながら、3.8 g (15 ミリモル)のピペラジンII-Hを5.48 ml (31.5 ミリモル)のDIPEAに入れて懸濁させた後、その混合物を-40 にした。3.14 g (14.4 ミリモル, 0.96当量)のBoc-無水物を30 mlのCH₂Cl₂に入れることで生じさせた溶液を100分かけて滴下した。撹拌を-40 で(1 時間)継続した後、-30 で(2 時間)継続し、そしてその反応混合物を室温にした(16 時間)。次に、水およびいくらかのMeOHを加えた後、それにCH₂Cl₂を用いた抽出を受けさせた。その有機画分を一緒にして撥水フィルターを用いて濾過し、その無水の濾液を50 mlのシリカと混合した後、その全体を真空下で濃縮した。次に、その残留物を乾燥させておいたクロマトグラフィーカラム (SiO₂)の上に置いてCH₂Cl₂/MeOH

50

(98/2)を溶離剤として用いた。生成物が入っているカラム部分を切り取った後、そのカラムの材料から生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2)で洗い出すことで所望のN-Boc IIを3.55 g (67%)得た。

【0064】

スキーム VI, 段階 ii:

4.5 g (12.7 ミリモル)のN-Boc IIを5.8 g (3.3当量)の炭酸カリウムと一緒に100 mlのアセトンに入れて懸濁させた。攪拌を行いながら、その反応混合物を -10°C に冷却した後、0.87 ml (14 ミリモル, 1.1当量)のヨウ化メチルを滴下した。15 分後、その反応混合物を室温に到達させて攪拌を14 時間継続した。その後、その反応混合物を真空下で濃縮した後、その残留物を水および CH_2Cl_2 と混合した。その水層を分離した後、 CH_2Cl_2 を用いた抽出を2回実施した。その有機層を一緒にして撥水フィルターを用いて濾過し、その無水の濾液を真空下で濃縮することで相当する N'-メチル化N-Boc IIを4.5 g (98%)得た。

【0065】

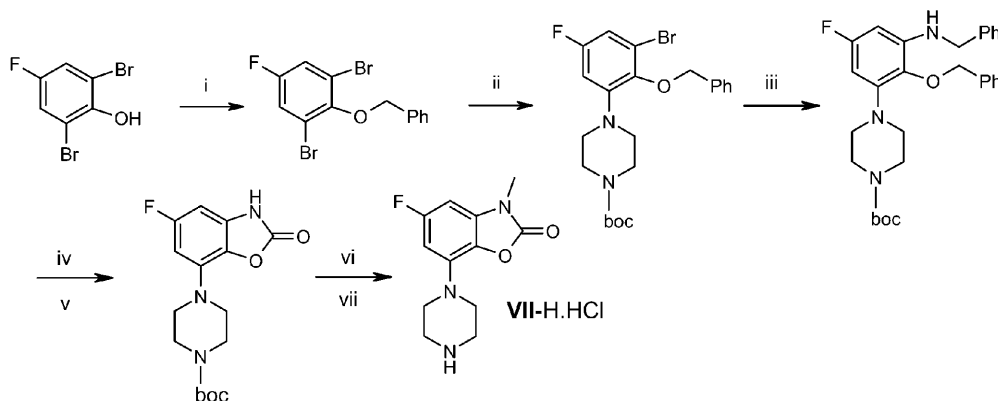
スキーム VI, 段階 iii:

-10°C で攪拌を行いながら、5 mlの塩化アセチル (70.4 ミリモル, 5.8当量)を65 mlのエタノールに滴下した。その後者の溶液を段階iiで単離した4.5 g (12.2 ミリモル)のN'-メチル化N-Boc IIに加えた。その結果として得た混合物を 55°C で3 時間攪拌した後、その反応混合物を室温に到達させて攪拌を14 時間継続した。その後、その混合物を真空下で濃縮した後、その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて懸濁させて2 時間攪拌した。沈澱物を濾過で単離することでピペラジン VI-H.HClを3.6 g (97%)得た。

アミン VII-Hの合成:

【0066】

【化12】



スキーム VII

【0067】

スキーム VII, 段階 i:

この段階をスキーム IVに示した段階 iと同様に実施した。ベンジル化生成物が入っている油をクロマトグラフィーで精製することでそれを88%の収率で単離した。その油を放置すると固化した。

【0068】

スキーム VII, 段階 ii:

この段階をスキーム IVに示した段階 iiと同様に実施した。Boc-ピペラジンをこのBuchwald反応で用いた。クロマトグラフィーで精製した後の収率: 褐色の油を44%。

【0069】

スキーム VII, 段階 iii:

この段階をこの上に示した段階 ii (スキーム VII)に記述した手順と同様に実施した。この場合にはベンジルアミンをBuchwald 反応で用いた。クロマトグラフィーで精製した後の収率: 褐色の油が73%。

【0070】

10

20

30

40

50

スキーム VII, 段階 iv:

この上に示した段階 iii (スキーム VII)で単離した11.91 g (24.3 ミリモル)のジベンジル化生成物を110 mlのエタノールと72 mlの水と11 mlの酢酸の混合物に入れて懸濁させた。攪拌を行いながら、0.5 gのPd(OH)₂/Cを加えて、水添を開始させて6日間実施した。1日後および3日後に少量のPd(OH)₂/Cを追加的に加えた。その反応混合物をハイフロの上に置いて濾過した後、その濾液を真空下で濃縮した。その残留物をトルエンで処理しそして真空下で濃縮する手順を繰り返すと、アミノフェノールが入っている暗色のシロップが7.9 g (88%)残存した。

【0071】

スキーム VII, 段階 v:

この段階(CDIを用いた閉環)をスキーム IVに示した段階 vと同様に実施した。処理した後の粗生成物をクロマトグラフィー (フラッシュカラム, SiO₂, 溶離剤 DCM/MeOH 97/3) にかけることで低純度の褐色発泡体を7.6 g得た。2番目のクロマトグラフィー (フラッシュカラム, SiO₂, 溶離剤 EtOAc/石油エーテル 1/2)でN-Boc保護ベンゾオキサゾリノンピペラジンが入っている高純度の褐色発泡体を3.3 g (42%)得た。

【0072】

スキーム VII, 段階 vi:

このメチル化段階を段階 ii (スキーム VI)に記述した手順と同様に実施した。収率:純度が97%の褐色発泡体を98%。

【0073】

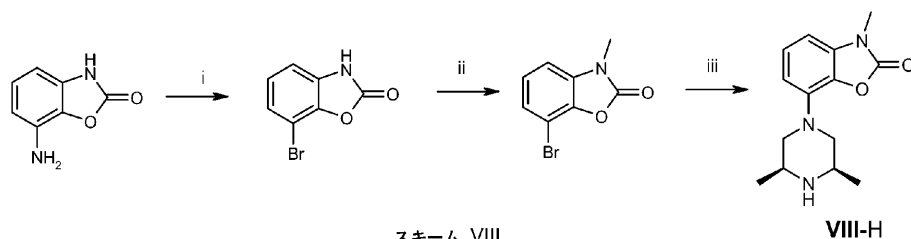
スキーム VII, 段階 vii:

この脱保護段階を段階 iii (スキーム VI)に記述した手順と同様に実施した。収率:生成物VII-H・HClが入っている純度が98%の明ピンク色固体を94%。

アミン VIII-Hの合成:

【0074】

【化13】



30

【0075】

スキーム VIII, 段階 i:

出発材料の合成はEP0189612に記述されている。

【0076】

4.91 g (32.7 ミリモル)の前記アニリンを75 mlの48% HBr/水に入れて懸濁させながら-5 に冷却した。その後、2.27 g (33 ミリモル)の亜硝酸ナトリウムを4 mlの水に溶解させて15分かけて滴下した。攪拌を0 で15分間継続した。

40

【0077】

その後、その反応混合物を、2.42 g (16.9 ミリモル)のCuBrを20 mlの48% HBr/水に入れることで生じさせた0 の溶液に一度に加えた。30分後、その反応混合物を85 に1時間加熱した後、室温に到達させて攪拌を14時間継続した。その混合物にジエチルエーテルおよび水を加え、振とうした後、その有機層を単離し、それを水で洗浄した。その有機層をいくつかのシリカと一緒にして真空下で濃縮した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム(SiO₂)の上に置いてEt₂O/石油エーテル (1/1)そして後で高純度のEt₂Oを溶離剤として用いた。生成物を含有する画分と一緒にして真空下で濃縮することで所望の相当するプロモ生成物を3.3 g (47%)得た。

【0078】

50

スキーム VIII, 段階 ii:

この段階をスキーム VIに示した段階 iiと同じく実施した。収率: 相当するメチル化プロモ化合物を92%。

【0079】

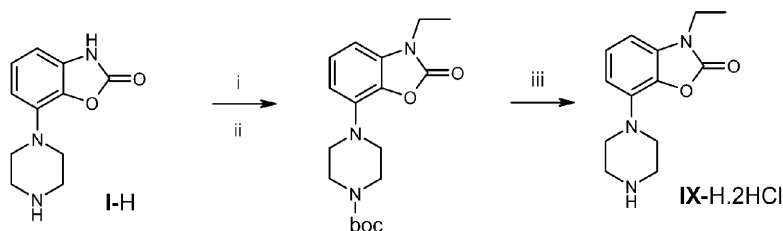
スキーム VIII, 段階 iii:

使用に先立って4時間脱気を受けさせておいた225 mlのトルエンに下記を下記の順序で加えた: 6.82 g (29.9 ミリモル)の前記メチル化プロモ化合物, 4.03 g (35.9 ミリモル)のジメチルピペラジン, 13.6 g (41.9 ミリモル)の Cs_2CO_3 , 1.42 g (2.99 ミリモル)のX-Phos (Huang他, J. Am. Chem. Soc., 125(2003)6653を参照)そして0.55 g (0.6 ミリモル)の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。窒素雰囲気下で攪拌を行いながら温度を20時間かけて100 に上昇させた後、室温に到達させた。その混合物を CH_2Cl_2 で希釈した後、濾過し、そして真空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム (SiO_2)の上に置いてDMA 0.25を用いた。生成物が入っている画分を一緒にして真空下で濃縮することで所望の高純度ピペラジン VIII-Hを0.73 g (9%)得た。

アミン IX-Hの合成:

【0080】

【化14】



スキーム IX

【0081】

スキーム IX, 段階 i, ii およびiii:

I-Hの合成はWO97/36893に記述されている。段階 i, iiおよびiiiをスキーム VIに示した段階 i, iiおよびiiiと同様に実施した。

【0082】

アミン X-Hの合成:

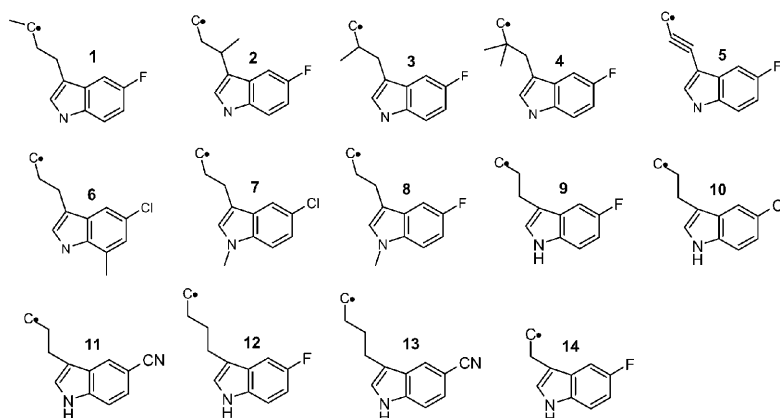
ピペラジンX-Hは調製しなかったが、完成化合物17を合成している間に蓄積した(これをスキームC1に示す)。

【0083】

以下にQ1からQ14のいろいろな構造を示す。

【0084】

【化15】



10

20

30

40

50

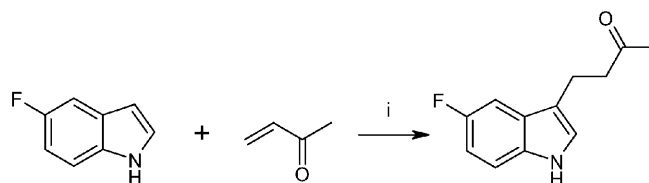
【 0 0 8 5 】

式 'Q' 中の点は式(1)で表される化合物が有するフェニルピペラジンに対する結合点を表す。

Q1の合成:

【 0 0 8 6 】

【 化 1 6 】



スキーム 1

10

【 0 0 8 7 】

スキーム1, 段階 i:

0.56 g (1.5 ミリモル)の $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ と0.22 g (1.5 ミリモル)のヨウ化ナトリウムを2.3 gのシリカ(SiO_2)と一緒に33 mlのアセトニトリルに入れた。その結果として得た混合物を14時間撹拌した。次に、その混合物に濃縮を真空下で黄色がかった粉末が残存するまで受けさせた。その後、0.68 g (5 ミリモル)の5-フルオロインドールを加えた後、0.35 g (5 ミリモル)のメチルビニルケトンを加えるとその固体状混合物が灰色に変わり、その後、その色が再び黄色に変わった。4時間後の混合物をフラッシュクロマトグラフィーカラム(SiO_2)の上部に置いて、DCMで溶離させた。0.80 g (78%)のインドリルケトンを単離することができた。

20

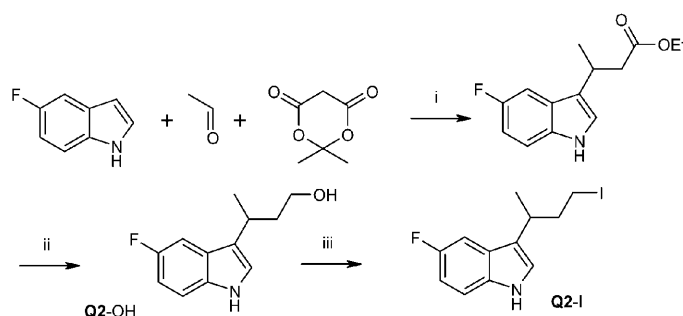
【 0 0 8 8 】

スキームB2に示した段階iiに従って前記ケトンを実験例1-HClと連成させたが、この還元アルキル化ではDCEの代わりにTHFを溶媒として用いた。

Q2の合成:

【 0 0 8 9 】

【 化 1 7 】



スキーム 2

30

【 0 0 9 0 】

スキーム 2, 段階 i:

4.51 g (33.4 ミリモル)の5-フルオロインドールと4.81 g (33.4 ミリモル)の Meldrum 酸を40 mlのアセトニトリルに入れた。その後、その反応混合物に3.75 ml (66.8 ミリモル)のアセトアルデヒドを加えた後、撹拌を24時間継続した。その反応混合物を真空下で濃縮し、67 mlのピリジンに再溶解させた後、6.7 mlの無水エタノールおよび0.84 gの銅粉を加えた。その混合物を還流にもって行って3時間還流させた。その反応混合物を冷却し、真空下で濃縮し、その残留物をジエチルエーテルで取り上げ、その懸濁液を濾過し、その濾液をそれぞれ1MのHCl, 20%の NH_4Cl (H_2O)そして水で洗浄した。その有機層を乾燥(MgSO_4)させ、真空下で濃縮した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離剤: DCM/石油エーテル4/1)で精製することでインドリルアルキルエステルを6.

40

50

43 g (77%) 得た。

【0091】

スキーム2, 段階 ii:

4 g (105.3 ミリモル) の LiAlH_4 を 100 ml の THF に入れた後、8.1 g (32.5 ミリモル) のインドリルアルキルエステル(段階 i で得た) を 50 ml の THF に溶解させて 30 分かけて滴下した。その反応混合物を還流にもって行って 45 分間還流させた。冷却(氷浴)後の反応混合物にそれぞれ 4 ml の水を 10 ml の THF に入れることで生じさせた混合物、8 ml の 2M NaOH そして 8 ml の水を滴下した。その後者の混合物を再び還流にもって行って 30 分間還流させた。その反応混合物を冷却した後、濾過し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離剤: ジエチルエーテル) で精製することで高純度のインドリルアルキルアルコール Q2-OH を 6.73 g (100%) 得た。

10

【0092】

スキーム 2, 段階 iii:

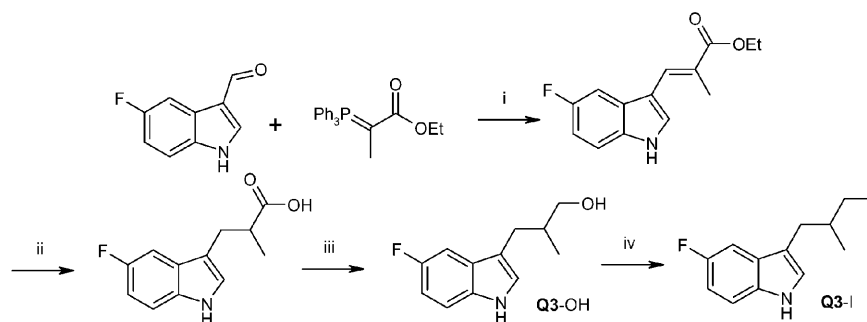
10.64 g (40.6 ミリモル) のトリフェニルホスフィンと 2.76 g (40.6 ミリモル) のイミダゾールを 500 ml の CH_2Cl_2 に入れることで生じさせた溶液に 10.31 g (40.6 ミリモル) のヨウ素を加えた後、その混合物を 30 分間撹拌した。その後、10.31 g (40.6 ミリモル) の前記アルコールを CH_2Cl_2 に入れることで生じさせた溶液を 30 分かけて滴下した後、撹拌を 1 時間継続した。その反応混合物を水、5% の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ そして水で洗浄した後、その有機画分を乾燥(Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離剤: CH_2Cl_2) にかけることで最終的に所望の Q2-I を 9.83 g (76 %) 得た。

20

Q3 の合成:

【0093】

【化18】



スキーム3

30

【0094】

スキーム 3, 段階 i:

5.5 g (33.7 ミリモル) の 5-フルオロ-3-カルボアルデヒドと 18.3 g (50.6 ミリモル) の前記トリフェニルホスフィン誘導体を 165 ml のジオキサンに入れた後、その混合物を還流にもって行って 3 時間還流させた。冷却後の反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離剤: DCM) で精製することで高純度のインドリルアルケニルエステルを 8.72 g (100%) 得た。

40

【0095】

スキーム 3, 段階 ii:

7.49 g (30.3 ミリモル) の (段階 i で得た) を 200 ml の無水エタノールに溶解させ、0.75 g の 10% Pd/C を加えた後、水添を室温および 1 気圧で開始させた。14 時間後の混合物をハイフロの上に置いて濾過した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせることで相当するインドリルアルキルエステルを 7.54 g (100%) 得た。

【0096】

スキーム 3, 段階 iii:

3.7 g (98.2 ミリモル) の LiAlH_4 を 100 ml の無水 THF に入れた後、その反応混合物に 7.5

50

4 g (30.3 ミリモル)の前記インドリルアルキルエステル (段階 iiiで得た)を50 mlの無水THFに入れることで生じさせた溶液を30分かけて滴下した。その反応混合物に冷却(氷浴)後、3.7 mlの水を10 mlのTHFに入れることで生じさせた混合物、7.4 mlの2M NaOHおよび7.4 mlの水をそれぞれ滴下した。その後者の混合物を再び還流にもって行って30分間還流させた。冷却後の反応混合物を濾過し、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: ジエチルエーテル)で精製することで高純度のインドリルアルキルアルコール Q3-OHを6.27 g (100%)得た。

【0097】

スキーム 3, 段階 iv:

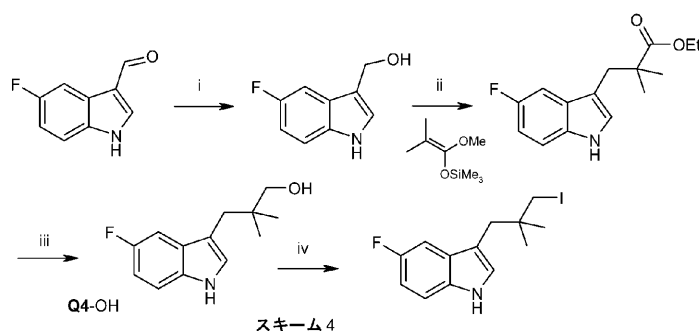
その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 2 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。

10

Q4の合成:

【0098】

【化19】



20

【0099】

スキーム 4, 段階 i:

4.89 g (30 ミリモル)の5-フルオロ-3-カルボアルデヒドを100 mlのメタノールに溶解させた後、その溶液を氷浴で冷却した。3.42 g (90 ミリモル)のNaBH₄を15分かけて分割して加えた。30分後に氷浴を取り外した後、その反応物を更に30分間撹拌した。400 mlの水を加えた後、DCMを用いた抽出を実施し(4x)、有機画分を集めて撥水フィルター (water repellent filter)の上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で注意深く受けさせ(T< 25)することで、最終的に相当するインドリルメチルアルコールを4.95 g (100 %)得て、それを次の段階で直接用いた。

30

【0100】

スキーム 4, 段階 ii:

4.95 g (30 ミリモル)の前記インドリルメチルアルコール (段階 iで得た)を300 mlのDCMに溶解させた後、12.2 ml (60 ミリモル)の1,1-ジメチル2メトキシ-2-トリメチルシリルオキシ-エテンおよび1.76 g (3 ミリモル)のMg(NTf₂)₂水和物を加えた。その混合物を1時間撹拌した。その後、その反応混合物を水で洗浄し、その有機層を撥水フィルターの上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で注意深く受けさせた。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM)で精製することで相当する高純度のインドリルアルキルエステルを6.9 g (92%)得た。

40

【0101】

スキーム 4, 段階 iii:

この段階をスキーム 3の段階iiiと同様に実施した。

【0102】

スキーム 4, 段階 iv:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 2 段階 iiiに記述した手順に従って実施した。単離した化合物はヨウ化物ではなかったが、相当するトリフェニルホスホニウムのヨウ化物塩をブチロニトリルに入れて還流させると、その塩が所望のヨウ化物 Q4-Iに変化し得る。処理を実施した後、粗生成物をフラッ

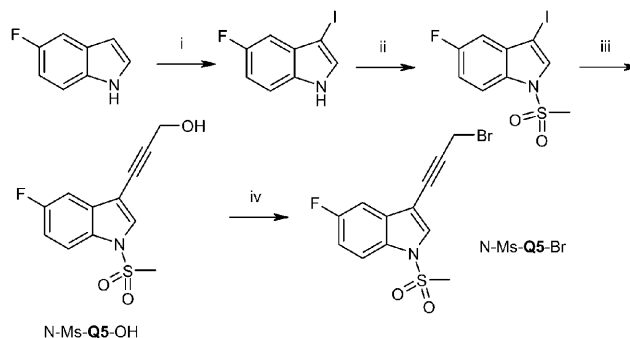
50

シュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM) で精製した。

Q5の合成:

【 0 1 0 3 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 0 4 】

スキーム 5, 段階 i:

3.0 g (22.2 ミリモル)の5-フルオロインドールを11 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を冷却 (水浴) しながらこれに4.73 g (84.4 (ミリモル)のKOHを加えた。5分後、5.63 g (22.2 ミリモル)のヨウ素を11 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。滴下が終了した後、攪拌を15分間継続した。その後、その反応混合物を2.22 gのNaHSO₃と22 mlの25% NH₄OHと333 mlの水が入っている溶液の中に注ぎ込んだ。結晶化を開始させ、濾過することで5.87 gの不安定な3-インドリル-ヨウ化物を得て、それを段階 iiで直接用いた。

20

【 0 1 0 5 】

スキーム 5, 段階 ii:

前記3-インドリル-ヨウ化物を33 mlのトルエンに溶解させた後、下記の順で下記を加えた: 33 mlの水, 22 mlの50% NaOHおよび0.71 g (2.22 ミリモル)のTBAB。攪拌を激しく行いながら、2.8 g (24.4 ミリモル)の塩化メシルを33 mlのトルエンに入れることで生じさせた溶液を添加した。添加終了後、攪拌を90分間継続した。その反応混合物を水 (2x) で洗浄した後、その有機画分に濃縮を真空下で受けさせることで明褐色の油を6.67 g得た。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM/石油エーテル 2/3)で精製することで相当する高純度のN-メシル-誘導体 (ほとんど白色) を3.92 g得た。

30

【 0 1 0 6 】

スキーム 5, 段階 iii:

0.65 g (2 ミリモル)の N-メシル-誘導体 (段階 iiで得た)と0.13 g (2.4 ミリモル)のプロパルギルアルコールと55 mg (0.078 ミリモル)の(PPh₃)₂PdCl₂と27 mg (0.141 ミリモル)のCuIを10 mlのトリエチルアミン (脱気を30分間受けさせておいた)に入れた。その混合物を窒素雰囲気下で5 時間攪拌した。その後、水およびジエチルエーテルを加え、その水画分に抽出をジエチルエーテルを用いて受けさせた。その有機画分を一緒にして食塩水で洗浄し、撥水フィルターの上に置いて濾過し、その無水の濾液に濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM/MeOH 97/3)で精製すること高純度のN-Ms-Q5-OHを0.40 g (76%)得た。

40

【 0 1 0 7 】

スキーム 5, 段階 iv:

0.40 g (1.52 ミリモル)のQ5-OH (段階 iiiで得た)と480 mg (1.82 ミリモル)のPPh₃と600 mg (1.82 ミリモル)のテトラプロモメタンを10 mlのDCMに入れた。その反応混合物を28 時間攪拌した後、その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: 酢酸エチル/石油エーテル 1/4)で精製することでN-Ms-Q5-Brが入っている明黄色の油 (放置すると固化する) を430 mg (86%)得た

50

。

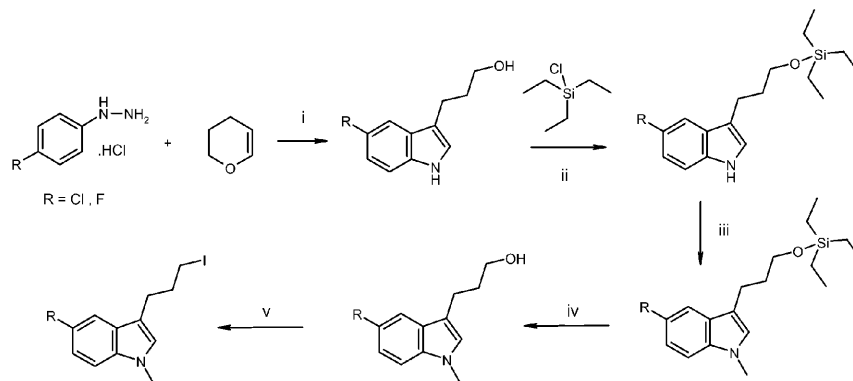
【 0 1 0 8 】

この臭化物を化合物5の合成で用いた。N-メシル-化合物5が有するメシル基は標準的手順、例えばTHF中1MのTBAF中で還流（4時間）させることなどで除去可能である。通常処理してカラムクロマトグラフィーによる精製で高純度の化合物5を得る。

Q6-Q10の合成：

【 0 1 0 9 】

【 化 2 1 】



スキーム 6-10

10

20

【 0 1 1 0 】

出発ヒドラジンは全部商業的に入手可能である。

【 0 1 1 1 】

スキーム 6-10, 段階 i:

R=Cl

一塩酸4-クロロフェニルヒドラジン（25 g, 139 ミリモル）を260 mlの1,2-プロパンジオールに入れることで生じさせた懸濁液を撹拌しながら110 °Cのオイルバス上で加熱した。3,4-ジヒドロピラン（12.5 ml, 136 ミリモル）を15分かけて滴下した。その反応混合物を95-100 °Cで4.5 時間撹拌した。室温になるまで冷却した後、150 mlの25% NaOHを加えて、撹拌を10分間継続した。250 mlのMTBEを加え、更に撹拌を10分間実施した後、MTBE層を分離し、そしてその水層にMTBEを用いた抽出を2x受けさせた。その有機層を一緒にしてそれぞれH₂O、5% NaHCO₃、そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥(Na₂SO₄)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー（SiO₂）にかけてEtOAc/石油エーテル 4/1を溶離剤として用いることでQ10-OHを含有するインドールを褐色の油として25.6 g（87%）得た。

30

【 0 1 1 2 】

スキーム 6-10, 段階 ii:

前記段階 iのインドール Q10-OH(25.9 g, 123 ミリモル)とイミダゾール（8.71 g, 128 ミリモル）を150 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を0 °Cで撹拌しながらこれにトリエチルシリルクロライド（21.5 ml, 128 ミリモル）を加えた。その反応混合物を室温で3時間撹拌した後、H₂O およびEt₂Oを加えた。そのEt₂O層を分離した後、その水層にEt₂Oを用いた抽出を1回受けさせた。そのEt₂O層を一緒にしてそれぞれH₂O（3x）そして食塩水で洗浄した。そのEt₂Oを乾燥(Na₂SO₄)させた後、減圧下で蒸発させることでシリル化アルコールを褐色の油として36.04 g（90%）得た。

40

【 0 1 1 3 】

スキーム 6-10, 段階 iii:

NaH（60%）（5.12 g, 128 ミリモル）を100 mlの無水DMFに入れることで生じさせた懸濁液を撹拌しながらこれに前記段階 iiで得たシリル化アルコール(36.04 g, 107 ミリモル)を50 mlの無水DMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。撹拌を室温で1時間継続した。その反応混合物を0 °Cに冷却した後、MeI（8.65 ml, 139 ミリモル）を50 mlの無水DM

50

Fに入れることで生じさせた溶液をゆっくり滴下した。滴下後の反応混合物を室温で18時間攪拌した。H₂Oを加えた後、その水層にEt₂Oを用いた抽出を3x受けさせた。そのEt₂O層を一緒にしてそれぞれH₂O (3x)そして食塩水(1x)で洗浄した。そのEt₂Oを乾燥 (Na₂SO₄)させた後、減圧下で蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂)にかけてCH₂Cl₂/PA 1/1を溶離剤として用いることでメチル化インドールを粘性のある液体として31.51 g (87%) 得た。

【 0 1 1 4 】

スキーム 6-10, 段階 iv:

前記メチル化インドール (31.5 g, 90 ミリモル)と1.0 M (THF中)のTBAF (117 ml、117 ミリモル)の混合物を室温で20 時間攪拌した。H₂OおよびEt₂Oを加えた。そのEt₂O層を分離した後、その水層にEt₂Oを用いた抽出を 1 回受けさせた。そのEt₂O層を一緒にしてそれぞれH₂O (3x)そして食塩水で洗浄した。そのEt₂Oを乾燥 (Na₂SO₄)させた後、減圧下で蒸発させた。その残留物に200 mlの石油エーテルを加えた後、その懸濁液に吸引濾過を受けさせることでQ7-OHが入っている固体をホフホワイトの固体として17.19 g (85%) 得た。

10

【 0 1 1 5 】

スキーム 6-10, 段階 v:

その結果として得たアルコールから相当するヨード誘導体を生じさせる変換をスキーム 2 段階 iiiに記述した手順と同様に実施した。

【 0 1 1 6 】

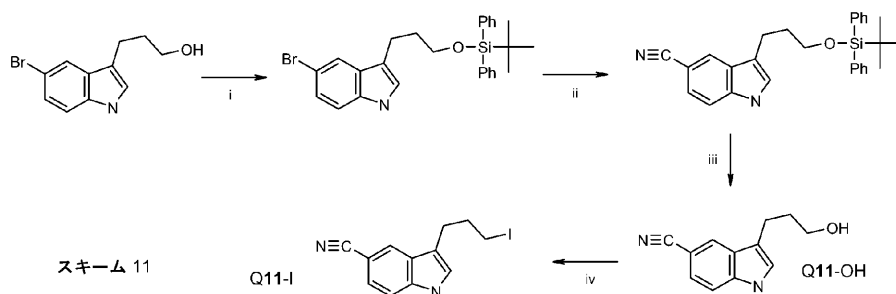
Q6-OH, Q8-OHおよびQ9-OHの合成もこの上に示した手順と同様に実施することができる。

20

Q11の合成:

【 0 1 1 7 】

【 化 2 2 】



スキーム 11

30

【 0 1 1 8 】

出発5-プロモインドールアルコールの調製をCampos, Kevin R.; Woo, Jacqueline C. S.; Lee, Sandra; Tillyer, Richard D., Org.Lett., 6 (2004) 79 - 82に従って実施した。

【 0 1 1 9 】

スキーム 11, 段階 i:

45 gのインドリルプロピルアルコール (0.177 モル)と12.65 gのイミダゾール(0.185 モル)を150 mlのDMFに入れることで生じさせた溶液を氷/EtOH浴で冷却しながらこれに t - ブチルジフェニルシリルクロライド (50.8 g, 48.1 ml, 0.185モル)を 2 分割して加えた。その反応混合物を0 で 1 時間攪拌した後、室温に到達させた。攪拌を室温で4時間実施した後の反応混合物を水の中に注ぎ込んだ後、その結果として得た混合物にEt₂Oを用いた抽出を 2 回受けさせた。その抽出液を一緒にして水 (3 回) そして食塩水で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM/PA = 1/1) にかけることで相当するシリル化アルコール (70.9 g, 0.144 モル)を粘性のある明オレンジ色の油として得た。

40

【 0 1 2 0 】

50

スキーム 11 段階 ii:

前記シリル化アルコール (42.4 g, 86.2 ミリモル)とCuI (1.64 g, 8.6 ミリモル)とパラジウムテトラキス (5 g, 4.31 ミリモル)とシアン化カリウム (11.17 g, 172.4 ミリモル)を110 mlのブチロニトリルに入れることで生じさせた混合物を窒素雰囲気下で6時間還流させた。その反応混合物を室温に冷却した後、ハイフロの詰め物に通して濾過した。そのハイフロの詰め物を750 mlのEtOAcで濯いだ後、その有機層をH₂O (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。その有機層に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂)にかけてCH₂Cl₂/石油エーテル 3/1を溶離剤として用いることでシアン化インドールを明黄色の固体として35.6 g (94%)得た。

【0121】

10

スキーム 11 段階 iii:

前記シアン化インドール (35.6 g, 81.1 ミリモル)と105.3 mlの1.0 M TBAF (THF中)の混合物を室温で20時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残留物に750 mlのCH₂Cl₂を加えた。そのCH₂Cl₂画分をH₂O (3x)で洗浄した。その有機層から生成物が結晶化し始めた。そのCH₂Cl₂画分を分離した後、氷/EtOH浴の中で30分間撹拌した。その結果として得た懸濁液を吸引濾過することでアルコールをほぼ白色の固体として13.7 g (72%)得た。

【0122】

スキーム 11 段階 iv:

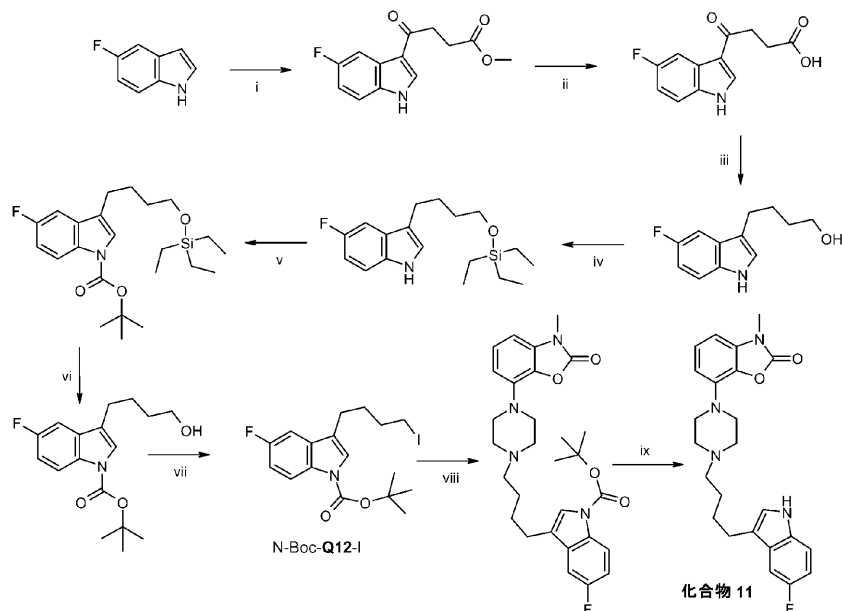
調製をスキーム 2 段階iiiに記述した如き手順に従って実施した。

20

Q12の合成:

【0123】

【化23】



30

スキーム12

40

【0124】

5-フルオロインドールは商業的に入手可能であった。

【0125】

スキーム 12 段階 i:

5-フルオロインドール (3 g, 22.2 ミリモル)を100 mlのCH₂Cl₂に入れることで生じさせた溶液を0℃に冷却しながらこれにヘキサン中1.0 MのEt₂AlClを33.8 ml加えた。その結果として得た明黄色の溶液を同じ温度で30分間撹拌した後、その0℃の溶液に3-カルボメトキシプロピオニルクロライド (4.1 ml, 33.3 ミリモル)を50 mlのCH₂Cl₂に入れて添加した。添加終了後に溶液の色がオレンジ色に変わり、撹拌を同じ温度で更に2.5 時間継

50

続した。その反応混合物を500 mlのHamilton pH 7 緩衝液の中に注ぎ込み(気体発生)、そしてその水層に750 mlの(全体で) CH_2Cl_2 (3x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして H_2O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。その CH_2Cl_2 画分を乾燥 (Na_2SO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去した後、溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて EtOAc/PA 1/1を溶離剤として用いることでアシル化インドールを明るい色の固体として3.82 g (69%)得た。

【0126】

スキーム 12 段階 ii:

前記アシル化インドール (3.46 g, 13.9 ミリモル)と28 mlの1.0 N NaOHを75 mlのTHF/MeOH 2/1に入れることで生じさせた混合物を室温で2.5時間撹拌した。その混合物を冷却しながら25 mlの1.0 N HClで酸性にした。その結果として得た懸濁液を吸引濾過することで酸をオフホワイトの固体として2.42 g (74%)得た。

10

【0127】

スキーム 12 段階 iii:

調製をスキーム 14 段階iiに記述した如き手順に従って実施した。

【0128】

スキーム 12 段階 iv:

調製をスキーム (18, 51-52, 94-95) 段階 iiに記述した如き手順に従って実施した。加うるに、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて CH_2Cl_2 を溶離剤として用いた。

20

【0129】

スキーム 12 段階 v:

前記シリル化アルコール (3.43 g, 10.7 ミリモル)を30 mlの CH_3CN に入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれに Boc_2O (3.50 g, 16 ミリモル)およびDMAP (0.13 g, 1.07 ミリモル)を加えた。その黄色の溶液を室温で30分間撹拌した後、イミダゾール (0.98 g, 16 ミリモル)を加えた。撹拌を室温で1.5 時間継続した後、55 mlの CH_2Cl_2 を加えた。その CH_2Cl_2 画分を0.5%のHCl (3x)で洗浄した後、乾燥 (MgSO_4)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去することでカルバメート化インドールを濃密な黄色液として4.09 g (91%)得た。

30

【0130】

スキーム 12 段階 vi:

前記カルバメート化インドール (4.09 g, 9.7 ミリモル) と1.0 M (THF中)のTBAF (12.6 ml, 12.6 ミリモル)の混合物を室温で4 時間撹拌した。 H_2O および Et_2O を加えた。その Et_2O 層を分離した後、その水層に Et_2O (2x)を用いた抽出を受けさせた。その Et_2O 層を一緒にして H_2O (2x)そして食塩水 (1x)で洗浄した。その Et_2O 画分を乾燥(撥水フィルター)させた後、それに濃縮を減圧下で受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2)にかけて $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1を溶離剤として用いることで黄色の油を4.04 g (87%)得た。

【0131】

スキーム 12 段階 vii:

調製をスキーム 2 段階iiiに記述した如き手順に従って実施した。

40

【0132】

スキーム 12 段階 viii:

調製をスキーム A2 段階iに記述した如き手順に従って実施した。

スキーム 12 段階 ix:

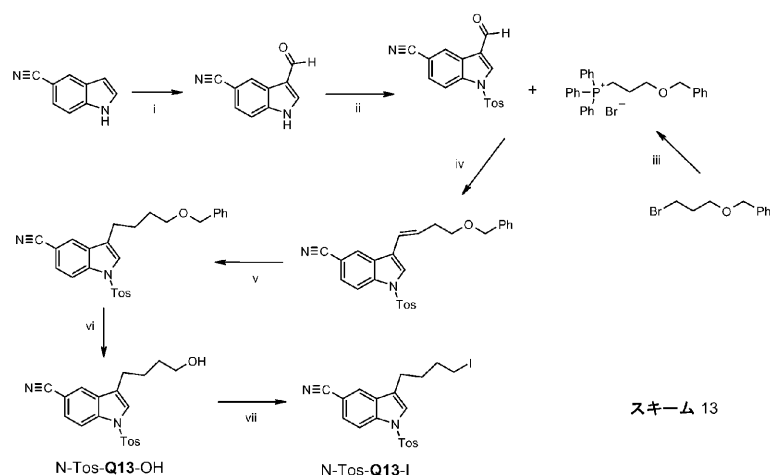
カルバメート化インドール(3.15 g, 6 ミリモル)とアニソール (0.65 ml, 6ミリモル)と60 mlの1.0 M AcCl/EtOH の混合物を60 で20時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却し、その懸濁液を吸引濾過した後、その濾液を EtOH で洗浄することで、インドールを化合物 11 を含有するオフホワイトの固体として2.18 g (79%)得た。融点: 254-256 。

Q13の合成:

【0133】

50

【化 2 4】



10

【0134】

出発材料は商業的に入手可能であった。

【0135】

スキーム 13 段階 i:

POCl₃ を200 mlの無水DMFに15 分で滴下した。その結果として得た暗ピンク色溶液を20分間撹拌した後、0-5 に冷却した。この溶液に5-シアノインドール (20 g, 140 ミリモル) を45 mlの無水DMFに入れることで生じさせた溶液を滴下した。撹拌を10分間実施すると非常に濃密な懸濁液が生じた。その反応混合物を室温になるまで温めて4時間撹拌した。次に、その反応混合物を650 mlの飽和Na₂CO₃/氷混合物の中に注ぎ込んだ。その結果として得た懸濁液を30分間撹拌した後、吸引濾過し、乾燥 (オーブンを使用) させることで黄色の固体を29.8 g得た。この固体に80 mlのEtOAcを加えた後、その懸濁液を再び吸引濾過することで ホルミル化インドールを固体として21.79 g (79%)得た。

20

【0136】

スキーム 13 段階 ii:

前記ホルミル化インドール (1.7 g, 10.3 ミリモル)とトシルクロライド (2.99 g, 15.7 ミリモル)とEt₃N (25 ml, 17.99 ミリモル)の混合物を1.5時間還流させた。その結果として得た非常に濃密な懸濁液を室温に冷却した後、35 mlの氷水を加えた。その反応混合物を4 に1 時間放置した後、その懸濁液を吸引濾過した。その固体を更にEtOAcから再結晶化させて精製することでトシル化生成物を1.58 g得た。

30

【0137】

その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィーにかけてCH₂Cl₂/PA 4:1 CH₂Cl₂を溶離剤として用いることでトシル化生成物を0.5 g得た。そのサンプルはこの上で単離した固体と同じであり、それを加えることで全体でトシル化生成物を白色固体として2.08 g (64%)得た。

【0138】

スキーム 13 段階 iii:

前記臭化物 (40 g, 174 ミリモル)とPPh₃ (45.7 g, 174 ミリモル)の混合物を200 mlのトルエンに入れて16時間還流させた。室温になるまで冷却した後、その結果として得たスラリー (濾過不可能であった)を再び還流にまで温め、その混合物を激しく撹拌しながら室温になるまで冷却した。その溶液から非常に堅い白色固体が結晶化してきた。それを粉碎した後、吸引濾過した。その固体をCH₃CN/石油エーテルから再結晶化させることで相当するホスホニウム塩を58.1 g (68%)得た。

40

【0139】

スキーム 13 段階 iv:

前記ホスホニウム塩 (41.77 g, 85 ミリモル)を500 mlの無水THFに入れることで生じさせた懸濁液を-10 で撹拌しながらこれに85 mlの1.0M (THF中)のNaHMDSを45分かけて添

50

加した。添加終了後の反応混合物を同じ温度で1.5 時間撹拌した。その反応混合物を更に-65 にまで冷却した後、トシル化ホルミルインドール (27.5 g, 84.7 ミリモル)を固体添加用漏斗を用いて75 分かけて分割して添加した。添加終了後の反応混合物を室温に温めて22時間撹拌した。その反応混合物に1Lの氷水および500 mlのEt₂Oを加え、分離を起こさせた後、その水層にEt₂O (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして500 mlのH₂O (1x)そして400 mlの食塩水 (1x)で洗浄した。そのEt₂O 画分に蒸発を減圧下で受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂)にかけてCH₂Cl₂を溶離剤として用いることでアルケンをオフホワイトの固体として16.89 (44%)得た。

【 0 1 4 0 】

スキーム 13 段階 v:

前記アルケン (11 g, 23 ミリモル)と0.5 gの10% Pd/Cを240 mlのEtOAc/MeOH 1/1に入れることで生じさせた混合物に水添 (1気圧)を室温で4時間受けさせた。その反応混合物をハイフロの詰め物に通して濾過した後、それを200 mlのEtOAc/MeOH 3/1で濯いだ。その濾液に蒸発を減圧下で受けさせることで固体を11.2 g (103%)得た。

【 0 1 4 1 】

スキーム 13 段階 vi:

前記トシル化インドール (11.2 g, 23 ミリモル)を150 mlのCH₂Cl₂に入れることで生じさせたオレンジ色の透明な溶液を-75 に冷却して、これに100 mlの1.0M BCl₃ (CH₂Cl₂中)を1 時間かけて滴下したが、その滴下中の温度を-60 未満に維持した。撹拌を-75 で2時間継続した。その結果として得たピンク色の懸濁液を室温になるまで温めて20時間撹拌した。その反応混合物を氷浴で冷却しながらこれに550 mlの5% NaHCO₃を注意深く添加したが、その添加中の温度を20 未満に維持し、そしてpHが8にまで上昇した。その水層に300 mlのCH₂Cl₂ (2x)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にしてH₂O (1x)そして食塩水 (1x)で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を減圧下の蒸発で除去した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂)にかけてCH₂Cl₂/MeOH 98/2を溶離剤として用いることで脱ベンジルアルコールを固体として7.39 g (87%)得た。

【 0 1 4 2 】

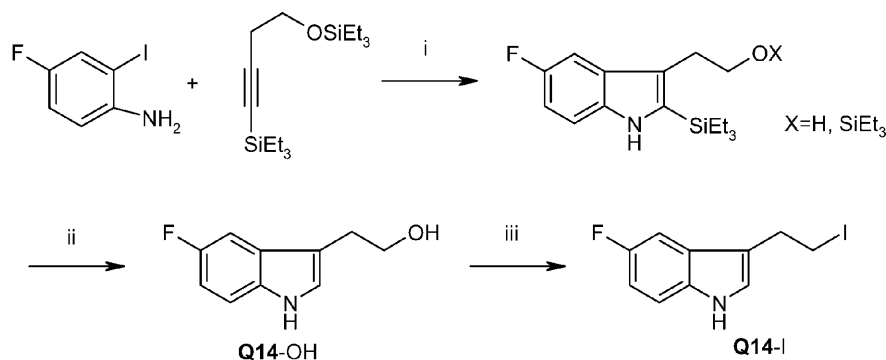
スキーム 13 段階 vii:

調製をスキーム 2の段階 iiiと同様に実施した。その得たヨウ化物とアミンの連成をスキームA2の段階iに示した手順に従って起こさせることができる。その結果として得たN-トシル化生成物に脱トシルを標準的手順、例えばTHF中1MのTBAF中で還流 (72 時間)させることなどで受けさせることができる。通常の処理そしてカラムクロマトグラフィーによる精製で高純度の生成物、例えば化合物 12 などを得る。

Q14の合成:

【 0 1 4 3 】

【 化 2 5 】



スキーム 14

【 0 1 4 4 】

スキーム 14 段階 i:

2-ヨード-4-フルオロアニリン (2.70 g, 11.4 ミリモル)と4-トリエチルシリル-1-(トリエチルシリルオキシ)-3-ブチン (3.82 g, 12.5 ミリモル)とLiCl (0.48 g, 11.4 ミリモル)とNa₂CO₃ (2.18 g, 20.5 ミリモル)とPd(OAc)₂ (0.128 g, 0.57 ミリモル)を120 mlのDMFに入れて懸濁させた後、その懸濁液に窒素を45分間吹き込んだ。その混合物をオイルバスで100 に加熱して、攪拌をその温度で16 時間実施した後、室温に到達させ、次に、それに濃縮を真空下で受けさせた。その残留物をいくつかのジクロロメタンで取り上げた後、セライトの上に置いて濾過した。シリカ使用フラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:ジエチルエーテル/石油エーテル 1/3)で未保護およびトリエチルシリルで保護された2-トリエチルシリル-5-フルオロ-トリプトホール (tryptophol) (2.09 g, 6.02 ミリモル)の混合物を得た。

【 0 1 4 5 】

スキーム 14, 段階 ii:

未保護およびトリエチルシリルで保護された2-トリエチルシリル-5-フルオロ-トリプトール (tryptol) (2.74 g, 7.83 ミリモル)の混合物とTHF 中1.0 NのTBAF溶液 (15.7 ml)を室温で48 時間攪拌した。ジエチルエーテルおよび水を加えた後、それらの画分を分離させた。その水層にジエチルエーテルを用いた抽出を2 回受けさせた。その有機抽出液と一緒にして水そして食塩水で洗浄した後、乾燥(Na₂SO₄)させた。その乾燥剤を濾過で除去しそして溶媒を真空下の濃縮で除去した後、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: DCM/MeOH 97/3)にかけることでQ14-OH, 5-フルオロ-トリプトール (1.14g, 6.36 ミリモル)を得た。

【 0 1 4 6 】

スキーム 14, 段階 iii:

アルコールQ14-OHから相当するヨード-誘導体を生じさせる変換をスキーム 2 段階 iii に示した合成に従って実施することでQ14-Iを得た。

【 0 1 4 7 】

この上に記述した合成で得た特定の化合物は本発明をより詳細に更に例示することを意図したものであり、従って、決して本発明の範囲を限定するものでないと考えている。本明細書および本明細書に開示した発明の実施を考慮することで本発明の他の態様が本分野の技術者に明らかになるであろう。従って、本明細書および実施例は単に例示として見なされるべきであり、本発明の真の範囲および精神を本請求項に示すことを意図する。

省略形

AcCl	塩化アセチル
ADDP	1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン
CDI	カルボニルジイミダゾール
Dbu	Huang 他., J. Am.Chem.Soc., 125(2003)6653を参照
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIAD	ジイソプロピルジアゾジカルボキシレート
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン

	CH ₂ Cl ₂ (ml)	MeOH (ml)	NH ₄ OH (ml)
DMA 0.125	980	18.75	1.25
DMA 0.187	970	28.13	1.87
DMA 0.25	960	37.5	2.5
DMA 0.50	920	75.0	5.0
DMA 0.75	880	112.5	7.5
DMA 1.00	840	150.0	10.0

10

20

30

40

50

DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EtOH	エタノール
MeOH	メタノール
MTBE	メチル(t)-ブチルエーテル
NMP	N-メチルピロリドン
PA	石油エーテル
TBAB	臭化テトラブチルアンモニウム
TBAC	塩化テトラブチルアンモニウム
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
THF	テトラヒドロフラン
XPHOS	Huang 他., J. Am.Chem.Soc., 125(2003)6653を参照

10

【 0 1 4 8 】

[実施例] : 動物試験で用いる化合物4の配合

経口(p.o.)投与: 所望量(0.5-5 mg)の固体状化合物4をガラス管に入れて、これにガラスビードを数個加えた後、渦巻き攪拌を2分間実施することで前記固体を粉碎した。水中1%のメチルセルロース溶液を1 mlおよびPoloxamer 188 (Lutrol F68)を2% (体積/体積)添加した後、渦巻き攪拌を10分間実施することで前記化合物を懸濁させた。NaOH 水溶液(0.1N)を数滴用いてpHを7に調整した。その懸濁液の中に残存する粒子を超音波浴で更に懸濁させた。

20

腹腔内(i.p.)投与: 所望量(0.5-15 mg)の固体状化合物4をガラス管に入れて、これにガラスビードを数個加えた後、渦巻き攪拌を2分間実施することで前記固体を粉碎した。水にメチルセルロースを1%とマンニトールを5%入れることで生じさせた溶液を1 ml加えた後、渦巻き攪拌を10分間実施することで前記化合物を懸濁させた。最終的にpHを7に調整した。

【 0 1 4 9 】

[実施例] : 薬理学的試験の結果

表 2. 本発明の化合物が示すインビトロ親和性および機能的活性

この上に示したプロトコルに従って得たドーパミン-D₂ およびセロトニン再摂取受容体親和性データを以下の表に示す。クローン化ヒトドーパミン D_{2,L}受容体の所のインビトロ機能的活性を放射能標識付きcAMPの蓄積で測定した(効力: pEC₅₀, 固有活性)

30

【 0 1 5 0 】

【表 2】

	ドーパミン-D ₂	5-HT 再摂取	ドーパミン-D ₂
	結合	結合	cAMP 蓄積
番号	pK _i	pK _i	ε (固有活性)
1	7.7	8.3	0.13
2	6.8	9.0	
3	7.0	9.1	0.43
4	8.1	8.6	0.22
6		8.0	0.52
7	6.7	8.6	0.15
8	7.5	< 8.0	0.44
9	7.1	8.1	0.12
10	6.9	8.4	0.66
11	7.6	< 8.0	0.72
12	8.1	> 9.0	0.75
13	8.4	8.5	0.22
15	7.1	9.5	
16	7.4	> 9.0	0.15
17	7.8	8.3	0.32

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/423 C07D413/12 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/14330 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.; VAN HES, ROELOF; VAN DER HEIJDEN, JOHANNES) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application page 4, line 10 - page 5, line 10; claims 1,7 pages 13-15	1-10
A	WO 00/43382 A (H. LUNDBECK A/S; MOLTZEN, EJNER, KNUD; KROG-JENSEN, CHRISTIAN; BJOERNH) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 1,12,14	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2006		Date of mailing of the international search report 22/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/056508

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114330	A	01-03-2001	AT 299142 T 15-07-2005
			AU 772189 B2 08-04-2004
			AU 7411800 A 19-03-2001
			BR 0013498 A 14-05-2002
			CA 2379021 A1 01-03-2001
			CN 1390214 A 08-01-2003
			CZ 20020619 A3 14-08-2002
			DE 60021194 D1 11-08-2005
			DE 60021194 T2 22-12-2005
			ES 2244469 T3 16-12-2005
			HK 1051199 A1 10-12-2004
			HU 0203194 A2 28-01-2003
			JP 2003507454 T 25-02-2003
			MX PA02001919 A 21-07-2003
			NO 20020810 A 19-02-2002
			NZ 517900 A 29-08-2003
			PL 364821 A1 13-12-2004
			PT 1212320 T 30-11-2005
			SK 2492002 A3 10-09-2002
			TR 200200460 T2 21-06-2002
WO 0043382	A	27-07-2000	AT 263763 T 15-04-2004
			AU 767377 B2 06-11-2003
			AU 2278100 A 07-08-2000
			BG 105781 A 31-05-2002
			BR 0009007 A 27-11-2001
			CA 2361059 A1 27-07-2000
			CN 1344265 A 10-04-2002
			CZ 20012657 A3 13-02-2002
			DE 60009663 D1 13-05-2004
			DE 60009663 T2 14-04-2005
			EP 1149087 A1 31-10-2001
			HU 0105065 A2 29-07-2002
			JP 2002535322 T 22-10-2002
			MX PA01007226 A 24-04-2002
			NO 20013538 A 17-09-2001
			NZ 512732 A 31-10-2003
			PL 349909 A1 07-10-2002
			SK 10302001 A3 07-01-2002
			TR 200102089 T2 22-07-2002
			US 2002035113 A1 21-03-2002
			ZA 200105548 A 05-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 フェーンストラ, ローロフ・ダブリュー
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 ストイト, アクセル
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 テルブストラ, ヤン・ウイレム
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 プラス・ラベス, マリア・エル
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 マクリーリー, アンドリユー・シー
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 バン・ブリート, ベルナルド・ジェイ
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 ヘセリンク, マイケ・ピー
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 クルゼ, コルネリス・ジー
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内
- (72)発明者 バン・シャレンブルク, グスターフ・ジェイ・エム
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー・ブイ内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC52 DD06 DD34 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18 ZC41